



Şebeke Teorisi ve Transkraniyal Beyin Uyarım Yöntemlerinin Beyin Şebekeleri Üzerine Etkileri

Network Theory and Effects of Transcranial Brain Stimulation Methods on the Brain Networks

Sema Demirci, Lütfü Hanoğlu

İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Son yıllarda beyin işleyişinin anlaşılmasında klasik lokalizasyoncu yaklaşımlardan beynin karmaşık bir sistem olarak tasarlandığı yeni yaklaşımlara yönelim artmıştır. Bu nedenle karmaşık sistemlerin anlaşılması için yöntemler geliştiren nöroloji ve nörobilim dışı alanlarla ortak çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Yeni yaklaşımlardan biri, kökenleri fizik ve matematiğe dayanan grafik teoridir. Bu teori zemininde, beyin fonksiyonel-anatomik bağlantıları ve bu bağlantıların işleyişleri birer şebeke olarak ifade edilmektedir. Transkraniyal beyin uyarım teknikleri ise yine son yıllarda giderek kullanım alanları artan güncel araştırma ve tedavi yöntemlerindedir. Beyin uyarım tekniklerinin fizyolojik ve patolojik şebekeler üzerinde uygulanması sonucu ortaya çıkan değişiklikler özellikle nörogörüntüleme ve elektroensefalografi gibi tekniklerle kombine edildiğinde beynin normal ve anormal işleyişlerinin anlaşılmasını sağlamaktadır. Bu derlemede nöroloji ve nörobilimde beyin işleyişleri ile ilgili çalışmalarda grafik teori ve ilgili parametrelerin uygulamaları, bu teoriye göre tanımlanan beyin şebeke modelleri ve patolojik şebekelerin sağaltılmasında beyin uyarım tekniklerinin uygulamaları gözden geçirilecektir. (*Haseki Tıp Bülteni 2014; 52: 238-47*)

Anahtar Sözcükler: Beyin şebekeleri, transkraniyal manyetik uyarım, fonksiyonel bağlantı, grafik teori

Abstract

In recent years, there has been a shift from classic localizational approaches to new approaches where the brain is considered as a complex system. Therefore, there has been an increase in the number of studies involving collaborations with other areas of neurology in order to develop methods to understand the complex systems. One of the new approaches is graphic theory that has principles based on mathematics and physics. According to this theory, the functional-anatomical connections of the brain are defined as a network. Moreover, transcranial brain stimulation techniques are amongst the recent research and treatment methods that have been commonly used in recent years. Changes that occur as a result of applying brain stimulation techniques on physiological and pathological networks help better understand the normal and abnormal functions of the brain, especially when combined with techniques such as neuroimaging and electroencephalography. This review aims to provide an overview of the applications of graphic theory and related parameters, studies conducted on brain functions in neurology and neuroscience, and applications of brain stimulation systems in the changing treatment of brain network models and treatment of pathological networks defined on the basis of this theory. (*The Medical Bulletin of Haseki 2014; 52: 238-47*)

Key Words: Brain networks, transcranial magnetic stimulation, functional connectivity, graphic theory

Giriş

İnsan beyninin evrendeki en karmaşık nesne olduğu düşünülür. Nörofizyolojik işleyişler arasındaki ilişki, bilinç, dikkat, algı, hafıza, dil ve problem çözme gibi yüksek beyin fonksiyonlarının ayrıntısı bugün hala gizemini

korumaktadır (1). Nöroloji ve nörobilim tarihi boyunca beyin fonksiyonu ile ilgili çalışmalar, geleneksel olarak lokalizasyon ya da dağınık beyin bölgelerinin özel görevleri üzerine odaklanmıştır (2,3). Yirminci yüzyılın son on yılında ise indirgemeci bir bakış açısıyla moleküler biyoloji alanında

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Sema Demirci
İstanbul Medipol Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: demirci_sema@yahoo.com

Geliş Tarihi/Received: 31 Mart 2014 **Kabul Tarihi/Accepted:** 11 Mayıs 2014

Haseki Tıp Bülteni,
Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.
The Medical Bulletin of Haseki Training and Research Hospital,
published by Galenos Publishing.

yapılan araştırmalarda elde edilen ilerlemelerle nörobilim yapılagelmiştir. Moleküler ve genetik bilgideki bu etkileyici artışa rağmen beynin gerçekten anlaşılmasıyla ilgili düzey hayal kırıcıdır. Bu nedenle beyin işleyişi, bu işleyişin bilinç ve yüksek beyin fonksiyonlarıyla ilişkisini çalışmak üzere diğer yaklaşımların araştırılmasına ilgi artmıştır. Yeni yaklaşımlarda beyin karmaşık bir sistem olarak tasarlanmakta ve böylece diğer bilimlerde karmaşık sistemleri araştırmak üzere geliştirilen yöntemler kullanılabilir. Fizik ve matematikte üç araştırma alanının karmaşık sistemlerin çalışılmasında özellikle değerli olduğu kanıtlanmıştır. Bunlar, 1) Nonlineer dinamikler ve ilişkili sinerjik alanlar, 2) İstatistiksel fizik, 3) Grafik teorisinden türetilen şebekelerin modern teorisidir (1,4,5).

Grafik teori temelleri, üç yüzyıl öncesine dayanan ve basit olarak dünyadaki somut ilişkileri soyut olarak ifade edebilmek üzere geliştirilmiş bir yöntemdir. Derlemenin ilk bölümünde, bu teorisin tarihsel evrimi ve günümüzde nörobilim alanında kullanımı ile ilgili temel özelliklerden bahsedilecektir. İkinci bölümde, beyin şebekelerini (anatomik ve/veya fonksiyonel) etkileyebilmek amacı ile kullanılan güncel tekniklerin temel özellikleri üzerinde durulacaktır. Son bölümde ise, beyin uyarım yöntemlerinin beyin şebeke teorisi temelinde patolojik durumların sağaltımı ile ilişkili klinik uygulamaları özetlenmeye çalışılacaktır. Metinde yer alan şebeke teorisi ile ilgili terimler bir anlam karmaşası oluşmaması için çoğunlukla orjinal adları ile tırnak içinde anılacaktır.

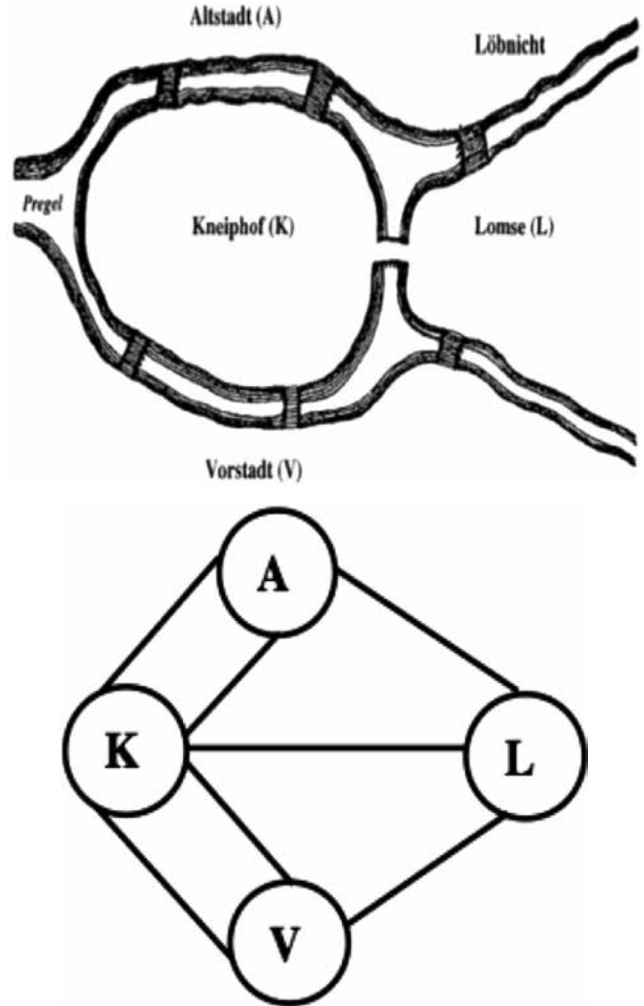
Grafik Teori ve Modern Şebeke Teorisinin Gelişimi

Modern şebeke teorisinin kökleri matematik bilimine dayanmaktadır. 1736'da ünlü matematikçi Leonhard Euler "Königsberg köprüleri" problemini daha önce uygulanmamış bir yöntemle çözmüştü. Königsberg, günümüzde Rusya sınırları içinde ve adı Kaliningrad olarak değişmiş bir şehirdir. Şehrin ortasından geçen Pregel Nehri şehri adacıklara böler ve bu adalar birbirine birçok köprü ile bağlantılıdır. Ünlü problem şu soruyu içermekteydi: Pregel nehri ve onun kolları arasında yer alan, iki adayı bağlayan yedi köprünün her birinden bir kere geçilerek bir yürüyüş yapılabilir mi? Euler, problemi kısa bir şebeke-bir grafik ile temsil ederek bunun imkansız olduğunu kanıtlamıştır. Bu temsili çizimin grafik teorisi ile ilgili ilk kanıt olduğu düşünülmektedir (6) (Şekil 1, 2).

Macar yazar Frigyes Karinty'in 1929'da yazdığı "Zincirler (Chain-Links)" isimli kısa öyküsünde farklı meslek, sınıf ve ilgi alanları olan, normal sosyal yaşamlarında birbirilerini tanımalarına pek olanak bulunmayan iki kişinin aynı spor dalına ilgi duymaları ile başlayan, kişilerden oluşan zincirleme tanışıklıklar ile birbirlerini tanıyor duruma gelmelerinden bahsetmiştir. Bu gözlem, gerçek şebekelerde gözlemlenen bir fenomen olan lokal bağlantılı şebekelerde uzaklığın sıkça beklenildiğinden çok daha az olması ile ilgili

ilk gözlemdir (1,7). Fenomeni sosyoloji alanında bilimsel olarak çalışan ilk kişi Stanley Milgram'dır. Milgram'ın yaptığı deneyle "small world" fenomeni ilk kez ampirik kanıtla ölçülmüştür (1,4,8).

Grafik teorisin kapsamı, rastgele bileşenli geniş şebekelerin analizi ve tanımlanmasına yardım eden bir model olarak ilk kez 1959 yılında Erdős ve Rényi tarafından sunuldu (5). 1990'lardan itibaren şebekeleri oluşturan parametreler keşfedilmeye başlandı. 1998'de Duncan Watts ve Steven Strogatz "Nature" dergisinde bir halka üzerinde tek boyutlu çok basit bir model tanımladılar. Bağlantı olasılığını ifade eden bir olasılığa göre farklı grafikler oluşturulabileceğini iki ölçü kullanarak



Şekil 1, 2. Solda 1736'da Königsberg köprülerinin Euler tarafından çizimi ve sağda köprülerin grafik olarak sunumu görülmektedir (6) NOT: Bu iki şeklinin açıklamaları, el çizimi solda ve diyagram sağda olacak şekilde basılmaları planlanarak ortak bir not olarak yazılmıştır

gösterdiler: Kümeleşme katsayısı (Clustering coefficient-C) ve yol uzunluğu (Path length-L). C, bir nodun komşu nodlara bağlanma olasılığıdır. L, nod çiftlerinin arasındaki en kısa yolun ortalamasıdır. Geliştirilen bu modele göre tüm bağlantılar rastgele ise p değeri 1 ve şebeke "random" şebeke; bağlantı yoksa p değeri "0" ve şebeke "regular" şebekedir (Tablo 1), (Şekil 3). Watts ve Strogatz "regular" şebekelerin yüksek C ve çok yüksek L'ye, aksine "random" şebekelerin ise düşük C ve düşük L'ye sahip olduklarını gösterdiler. Ancak ne "regular" ne de "random" şebekeler "small world" fenomenini açıklamamaktaydı. Fakat "C" zor değişirken, "p" sıfırdan hafifçe daha yüksek olduğunda L keskin bir şekilde düşmekte böylece rastgele, yeniden oluşturulan bağlantıların küçük bir parçasıyla şebekeler yüksek kümeleşme ve kısa yolu bir araya getirebilmekteydi. Bu şebekeler "small world" şebekeleri olarak isimlendirildi. Ayrıca otörler "small world" mimarisinin şebekelerde bilginin ve enfeksiyonun yayılımını hızlandırabildiğini de gösterdiler (1,3,4,9). Şekil 3 a, b, c temel şebeke modelleri.

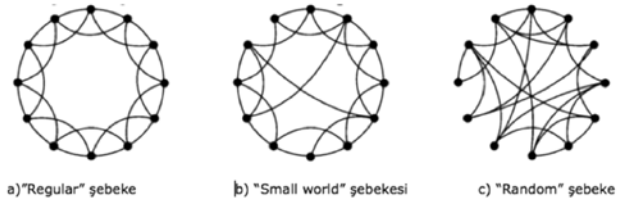
İkinci büyük keşif Barabasi ve Albert tarafından 1999 yılında yapıldı. Araştırmacılar, yeni olarak bir bağlantının, bağlanacağı "node"un derecesine bağlı olduğunu göstermeyi amaçlayan bir model geliştirdiler. Modelde yüksek dereceye sahip (çok fazla sayıda bağlantıya sahip) "node"ler daha fazla bağlantı oluşturmaktaydı. Bu, "zengin giderek daha da zenginleşmesine" benzetilmiştir. Böyle bir şebeke, bir $P(k)$ (Power law) olarak ifade edilen bir dağılım olasılığı ile oluşuyordu. $P(k)$ derece dağılımı ile oluşan şebekeler "scale-free" olarak adlandırıldı. Bu tip şebekeler çok kısa yol uzunluğu gibi ilginç özelliklere sahiptirler. İnternet, World Wide Web, HIV gibi enfeksiyonların yayılımı, enerjinin taşıyıcı sistemlerle dağıtılması, bilim adamlarının ilişkili oldukları kişilerin şebekeleri ve havaalanı gibi dünya üzerindeki gerçek şebekelerin "scale-free" şebeke özelliklerine sahip olduğu gösterilmiştir (1,10).

Şebeke modelinin nörobilimde simüle edilen uygulamaları, şebeke topolojileri arasındaki ilişki ve şebekeler üzerindeki dinamikleri araştırmaya odaklıdır. Bu konuda ilk kez Lago-Fernandez ve ark. çalışmıştır. Araştırmacılar, Gilles Laurent ve ark. tarafından keşfedilen bir tür tropikal çekirgenin olfaktor antenal lobunda (AL) gözlemlenen fenomenden esinlenmişlerdi. AL, görevi bilgiyi olfaktor reseptörlerden alıp daha ileri işlemlerin yapılacağı yüksek beyin bölgelerine taşımak olan 800 kadar nöronun oluşan bir hücre grubudur. AL dinamiklerinde üç önemli özellik gözlemlenmiştir. Bunların ilki, bir uyarı varlığında hızlı bir cevap; ikincisi, böceğe bir koku sunulduğunda lokal alan potansiyellerinde (LFP) eş zamanlı, 20 Hz'lik bir osilasyonun ölçülmesi; üçüncüsü ise her nöronun LFP'nine göre sırasıyla bazı özel zamanlarda kokuya yanıt vermesidir. Özet olarak; zamansal kodlamayla eş zamanlı olarak osilasyonun hızlı

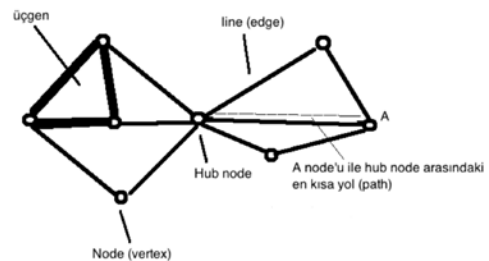
cevabı gözlemlenmiştir. Araştırmacılar, hızlı cevap, eş zamanlı osilasyon ve zamansal kodlamayı n küçük dünya topolojisi gerektirdiğini ileri sürdüler. Bunu göstermek üzere şebeke mimarisinin 3 tipinin (regular, small-world, random), şebeke nöronlarının eş zamanlı osilasyonları üzerindeki etkilerini çalıştılar. "Random" şebekeler hızlı sistem cevabı oluşturuyor fakat eş zamanlı osilasyon yapamıyordu. "Regular" şebekeler eş zamanlı senkron osilasyonlar gösteriyor ama hızlı sinyal işleme yapamıyordu. "Small-world" şebekeler hem hızlı sistem cevabı hem de eş zamanlı osilasyonlar gösteriyordu ve bu, nöral şebekelerde bilgi için en uygun şebekenin "small-world" şebekesi olabileceği izlenimini vermektedir. Şebekelerde nöronların eş zamanlılığı özellikle bilgi işleme süreçleri için önemli, normal bir fonksiyondur. Ancak epilepsiyle ilişkili anormal dinamikleri de yansıtabilmektedir (1,9).

Watts ve Strogatz nörobilimde grafik teori uygulamasının ilk örneğini de verdiler. Otörler, nöronal şebekesi tam olarak haritalanmış tek örnek olan *Caenorhabditis Elegans*'ın (bir tür nematod) sinir sisteminin anatomik bağlantısını çalıştılar. Bu şebeke N (nod sayısı)=282 ve k (bağlantı sayısı)=14'lü bir grafik ile temsil ettiler. Bu grafiğin analizi ile $L=2,65$ (random şebeke: 2,25) ve $C=0,28$ (random şebeke: 0,05) elde edildi. Bu, gerçek bir sinir sisteminin "small-world" mimarisine sahip olduğuna dair ilk bulgudur (1,5).

Hilgetag ve ark. makak maymunları ve kedilerde görsel, somatosensoryal tüm korteksin kortikokortikal bağlantı verisi üzerinde çalıştılar. Kortikal alanların yoğun iç bağlantılarla kümeler şeklinde organize olduğunu ve bu kümelerin kortikal alanların fonksiyonel olarak özelleşmiş alt setlerini yansıttığını gösterdiler. Bu, aynı zamanda bu büyük organizasyon içindeki yapısal ve fonksiyonel



Şekil 3 a-c. Temel şebeke modelleri



Şekil 4. Grafik teoriye göre basit bir şebeke ve temel bileşenleri

ilişkinin yakınlığına da işaret ediyordu. Otörler, bulgularını kortikal bağlantıların "small-world" şebekelerine benzeyen özelliklere sahip oldukları yönünde yorumladılar (1,11).

Stephan ve ark. in vivo olarak, küçük dünya topolojisi gösteren anatomik bağlantının fonksiyonel bağlantının belirlenmesindeki önemini, makak maymunlarının korteksinde sitrikinle disinhibisyon sonrası epileptiform aktivitenin yayılımı ile araştırdılar. Çalışmalarında "small-world" topolojisi ve anatomik- fonksiyonel bağlantı arasında bir ilişki olduğu izlenimi veren bulgular elde ettiler (1,12).

Grafik teoriye göre "node" adı verilen şebekenin temel elemanlarının toplamı ve "node" çiftleri arasındaki bağlantılardan (line/edge) oluşan bir set, grafik olarak adlandırılır (Şekil 4), (Tablo 1) (3,4,13,14).

Şebeke özelliklerinin belirlenmesinde farklı birçok yöntem kullanılabilir. Lokal ve global etkinlik en sık kullanılan ölçümlerdir. Bu ölçümlere göre şebeke modelleri şu özellikleri gösterirler: "Regular", "small-world" ve "random" şebekeler (Şekil 3a, b, c) (2-4,13,14).

a) "Regular" şebekelerde; kümeleşme katsayısı yüksektir, yol uzunluğu büyüktür ve global etkinlik düşüktür. Yani lokal bilgi yayılımı hızlı ancak uzak bölgelere bilgi taşıma becerisi zayıftır (Şekil 3a).

b) "Small-world" şebekelerde; kümeleşme katsayısı yüksek, yol uzunluğu küçük, global etkinlik yüksektir. Bu özellikler, eş zamanlı fonksiyonel segregasyon ve entegrasyonun olduğunu gösterir ve bu tip şebekeler bu nedenle karmaşık şebeke özellikleri gösterirler. Sağlıklı beyin şebekelerinde gözlemlenen şebeke tipidir (Şekil 3b).

c) "Random" şebekelerde; kümeleşme katsayısı düşük, yol uzunluğu düşük ve global etkinlik yüksektir. Bu özellikler, bilgi modülasyonu için sınırlı potansiyele yol açmaktadır (Şekil 3c).

Beyin şebekelerinde "node"ler; nöronlar, özel anatomik beyin bölgeleri içindeki nöron toplulukları ya da nöral aktiviteyi ölçen algılayıcıların (EEG'deki elektrodlar gibi) lokalizasyonlarını temsil ederken; "line (edge)" anatomik, fonksiyonel ve etkili bağlantıları temsil eder. Anatomik bağlantılar, beyin bölgesi çiftleri arasındaki ak madde yollarına; fonksiyonel bağlantılar ise aktivitedeki zamansal korelasyonlara karşılık gelir. Etkili bağlantılar, bir bölgenin başka bir bölge üzerindeki direkt ya da indirekt nedensel etkilerini temsil eder (3,13,14).

Serebral korteks şebekeleri yapısal ve fonksiyonel organizasyonun iki ana ilkesini sergilerler: Fonksiyonel segregasyon ve entegrasyon. Bir şebekenin grafik teoriye göre ölçülmesiyle fonksiyonel entegrasyon ve segregasyonun tespit edilmesi amaçlanır (13).

Fonksiyonel segregasyon; yoğun bağlantılı beyin bölgelerinde görülen özelleşmiş işleyişleri yapabilmeye yeteneğini ifade eder. Segregasyon ölçümleri öncelikli olarak şebeke içindeki kümeler ya da modül olarak bilinen grupların varlığını ölçer. Segregasyonun basit ölçüsü, şebekedeki üçgenlerin sayısıdır. Yüksek üçgen sayısı (kümeleşme katsayısı) segregasyonu işaret eder (Şekil 3). Kümeleşme katsayısının yüksek olması lokal bilgi paylaşımının hızlı olduğuna işaret eder (13) (Tablo 1).

Fonksiyonel entegrasyon; özelleşmiş bilgiyi dağıtık beyin bölgelerinden hızlıca bir araya getirebilme becerisidir.

Tablo 1. Grafik teori ile ilişkili temel kavramlar ve şebeke modellerinin belirlenmesinde en sık kullanılan parametreler (2,3,13,14)

<p>Grafik: Bir grafik, "n" sayıda "node" ve "k" sayıda bağlantıdan (line/edge) oluşan bir settir.</p> <p>Node (verteks): Bir şebekenin temel birimidir. Örn: Beyin anatomik bölgeleri ya da EEG gibi tekniklerin kayıt elektrotlarının her biri bir "node"yi temsil edebilir.</p> <p>Line/edge: İki "node" arasındaki bağlantı.</p> <p>Hub node: Bir şebeke içinde diğer nodlara göre çok sayıda bağlantı özelliği gösteren nodlar "hub node" olarak adlandırılmaktadır. Bu "node" tipleri yüksek sayıda bağlantı ve yüksek oranda merkezi yerleşim gösterir. Yüksek merkezilik özelliği gösteren bir nod etkili bağlantıda da kritik bir öneme sahip olur. Şebeke etkinliğinde tek bir "node"nin bireysel önemi bu nodun lezyonu ile ya da simülatif şebekelerde "node"nin silinmesi ile değerlendirilebilir. Beyinde anatomik şebeke temelinde bu tip "node"ye örnek olarak talamus gösterilebilir.</p> <p>Yol (Path): Bir "node"yi bir başka "node"ye bağlayan, düzenlenmiş "node" ve "line" setidir.</p> <p>Derece: Bir "node"ye bağlanan tüm bağlantıların sayısı bir "node"nin bağlantılılığının derecesidir. Ne kadar çok bağlantı varsa o "node"nin derecesi o kadar yüksektir.</p> <p>Kısa yol uzunluğu (Path length-L-, Geodesic Path): Bir "node"den diğerine en kısa yolu ifade eden ölçüm parametresidir. Kısa yol uzunluğu paralel bilgi transferinin yüksek global etkinliği ile ilişkilidir. Örnek: Rastgele ve kompleks şebekelerdeki gibi. Düzenli şebekelerde ise yol uzunluğu büyüktür.</p> <p>Global etkinlik (Global efficiency): Rastgele seçilen herhangi iki "node" arasında yayılan iletideki ortalama hızı ifade eder.</p> <p>Kümeleşme katsayısı (clustering coefficient-C-): "Node"lerin komşu "node"lerle bağlantı çizgileri aracılığıyla oluşturdukları üçgenlerin sayısını ifade eder. Lokal olarak, bir "node" çevresindeki üçgenlerin kesiti, "kümeleşme katsayısı" olarak bilinen parametre ile ölçülür. Kümeleşme katsayısı "0" ya da "1" dir. "0" "node"un komşu "node"larla hiç bağlantısı olmadığını, "1" ise tüm komşu "node"larla bağlantılı olduğunu gösterir. Şebekede üçgen sayısı ne kadar fazla ise o kadar güçlü lokal bağlantı mevcuttur.</p> <p>Lokal Etkinlik (Local efficiency): Herbir "node" için ortalama kümeleşme katsayısı değeridir.</p>
--

Entegrasyon ölçümlerinde yaygın olarak yol uzunluğu kavramı kullanılır (Şekil 3). Yol, anatomik şebekelerde, beyin bölgesi çiftleri arasında bilgi akışının potansiyel rotalarını temsil eder. Kısa yollar daha güçlü fonksiyonel entegrasyonu gösterir. Yol uzunluğu kavramıyla ilgili diğer bir ölçü global etkinliktir (Tablo 1) (2,13).

Sonuç olarak beyin şebeke teorisi beyin işleyişinin hem normal hem de patolojik anatomik ve fonksiyonel bağlantılarının ortaya çıkartılması ve anlaşılması için yeni ve farklı bir yöntem sağlamaktadır.

Beyin Uyarım Yöntemleri

Son yıllarda geliştirilen beyin süregiden faaliyetlerini noninvazif yöntemlerle etkileme ve değiştirme tekniklerinin şebeke teorisi temelinde kullanımı, hem beyin işleyişinin daha iyi anlaşılmasını sağlamakta hem de hastalık ve bozuklukların tedavisinde yeni seçeneklerin ortaya çıkarılması için fırsatlar oluşturmaktadır.

Beyin aktivitesini yönlendirmek için geliştirilen birçok teknik insan beyin fonksiyonu ve davranışı üzerinde hedeflenen müdahaleleri mümkün kılmaktadır. Bu amaçla kullanılan en yaygın noninvazif teknikler transkranial manyetik ve direkt akımdır. Bu teknikler elektromanyetik ilkeler temelinde dayalı olarak beyin aktivitesini etkilerler. Nörogörüntüleme teknikleri ile birlikte kullanımları beyin aktivite dinamikleri, mekanizmaları ve bunların özel bilişsel süreçlerle ilişkileri ile ilgili daha üst düzey çalışmaları olanaklı kılmaktadır (2,15).

Diğer bir beyin uyarım tekniği derin beyin yapılarının uyarılmasını amaçlayan invazif bir teknik olan derin beyin uyarımıdır.

Nispeten yeni bir beyin uyarım yöntemi de vagal sinir uyarımıdır. Ancak temel alınan konu nedeniyle bu teknik burada ele alınmayacaktır.

1. Transkranial Manyetik Uyarım (TMU)

Transkranial Manyetik Uyarım (TMU), çalışma prensipleri Michael Faraday tarafından 1831 yılında tanımlanan "hızlı değişen bir manyetik alanın yakın bir iletkende elektrik akımını indüklemesi" ilkesine dayalı bir tekniktir. Anthony Barker ve ark. tarafından 1985 yılında insan beyin korteksini uyarım için noninvazif, ağrısız bir yöntem olarak geliştirilmiştir (16,17).

Uyarı aracı, enerji tipini dönüştüren bobin ve yüksek akım deşarj sistemlerini içerir. Uyarı aracı, uyarı bobininin doğru açısında güçlü zaman-değişken bir manyetik alan oluşturarak deşarj olur. İndüklenen manyetik alan 1-2,5 Tesla gücünde ve çok kısa sürelidir (≤ 1 msn). Bu manyetik alan uyarımları saçlı deri ve kafatasından göreceli olarak bozulmadan geçer. Yaklaşık 2 cm derinliğe ulaşır ve bu, kafatasına komşu korteks beyaz ve gri maddelerini etkilemek için yeterlidir. TMU çalışmalarında daha fokal etki oluşturmak için sekiz şekilli ya da kelebek bobin, yaygın etki için yuvarlak bobin kullanılır (15-18).

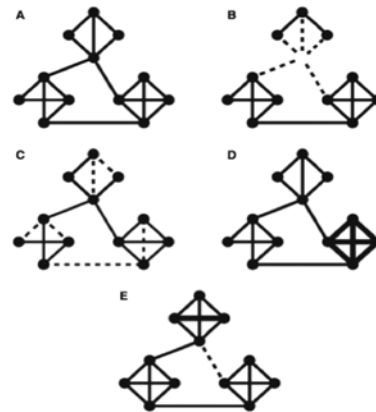
TMU'nun kortikal aktivite üzerindeki etkisi birçok faktöre bağlıdır. Bunlar; manyetik akımın yönü, uyarım bobininin şekli, uyarımın şekli ve süresi, bobin ile kortikal yüzey arası mesafe ve açı, indüklenen elektriksel akımların yönü, uyarım dizisi, bobin altındaki kortikal alanının mimarisi ve aktivitesidir (2,19,20).

TMU sırasında uygulanan uyarımın şiddeti, görme yollarıyla ilgili çalışmalarda "fosfen eşik" ve kortikal-motor yollarla ilgili çalışmalarda "motor korteks uyarılma eşik" değerlerine göre belirlenir. Fosfen eşik, oksipital görme korteksinin; motor eşik ise primer motor korteks eksitabilitesinin ölçüsü olarak kullanılır. Beyinde uyarılan bölgede "sanal lezyon" olarak isimlendirilen, uygulanan TMU yöntemine bağlı olarak süresi değişen, geçici, yapay bozulma etkisi oluşturmaya çalışılır. Bu etki, bilişsel ya da davranışsal bir görev icrası başladıktan sonra, görevle ilişkili süreçte önemli olan bir zaman aralığında, görevle ilişkili beyin bölgesi uyarıldığında sürecin kesintiye uğramasıdır. Bu sırada görev icrasında duraklama olur ya da hata gözlemlenir (2).

TMU farklı uyarım teknikleri ile uygulanabilir. Beyni uyarmak için en sık tek, çift ve tekrarlayıcı uyarım yöntemleri kullanılmaktadır.

Tek-uyarım TMU'da çalışılacak beyin fonksiyonuna uygun eşik değere göre belirlenen şiddette uyarım, seçilen bölgeye uygulanır. Tek uyarım, en güvenli TMU yöntemidir. Farklı zamanlarda, farklı bölgelere yapılan uyarımların davranışsal sonuçlarının değerlendirilmesi ile bilişsel süreçlerde farklı bölgelerin rolü ve bunların zamansal dinamikleri çalışabilmektedir (2,17).

Çift uyarım TMU; tek bir bobinle çift uyarım ya da eş zamanlı çift uyarım yapan iki bobinle farklı beyin bölgelerine uygulanır. Eşik altı şartlandırıcı uyarımı (1. uyarım) takiben eşik üstü test uyarım (2. uyarım) uygulanır. Şartlandırıcı uyarımın, test uyarımla oluşan motor uyarılmış potansiyele



Şekil 5 a-e. Grafik teoriye göre normal ve çeşitli patolojilerle ilişkili olarak değişen şebeke temsilleri (2)

(MUP) etkisi araştırılır. İki uyarım arası <5 ms ise MUP inhibe olur. İki uyarım arası 8-30 ms ise MUP fasilite olur. Çift uyarım, intrakortikal ve interhemisferik etkileşimleri değerlendirmek için kullanılabilir (2,21).

Tekrarlayıcı TMU (tTMU); TMU'nun yüksek frekanslı (>1 Hz) kısa süreli ya da düşük frekanslı (≤ 1 Hz) uzun süreli uyarım dizileri şeklinde uygulanmasıdır. tTMU ile uyarımın zamanla katlanan etkileri nöronal aktivitede tek uyarımdan daha büyük değişikliğe neden olur. Bu özelliği, tek uyarımla etkilenmeyen fonksiyonları çalışmaya olanak sağlar. Bazı istisnaları olmakla birlikte >5 Hz frekanslı tTMU eksitator, ≤ 1 Hz frekans ise inhibitör etki gösterir. Diğer özel yüksek frekanslı bir uyarım yöntemi olan teta burst uyarımı, uyarım sonrası birkaç dakika sürebilen inhibitör ya da fasilitator etkiler oluşturabilir. Bu yöntemde, 200 ms aralıklarla (5 Hz teta frekansına uygun olarak) tekrarlanan yüksek frekanslı (50 Hz) üç uyarım yapılır. Uyarım paterni devamlı ise fasilitator, 10 saniyede bir tekrarlanan 2 saniyelik diziler halinde aralıklı uygulanırsa inhibitör etki oluşturur (2,15,17,22).

TMU kortikal eksitabilite ölçmek için kullanılabilir gibi ilaç etkileri, duygusal durumlar, öğrenme, inme sonrası iyileşme plastisitesi, uyku ve birçok hastalığın araştırılmasında da kullanılmaktadır. Uygulamalar ile ilişkili en sık bildirilen yan etki baş ağrısıdır, fakat yalancı uyarımla yapılan kontrol grubu çalışmalarında baş ağrısı sıklığı açısından fark bulunmamıştır. TMU ile epileptik nöbet riski %1,5'den azdır. Yüksek frekanslı tTMU ve teta burst uygulamaları sırasında olduğu bildirilen vakalar vardır. Düşük frekanslı tTMU ise nöbet önleyici etkinliği nedeni ile dirençli epilepsi tedavilerinde uygulanmaktadır. Diğer bir yan etki işitme azalmasıdır. Uygulama sırasında 140 dB'li aşan geniş bir bantta akustik artefakt oluşabilir ve bunun işitme eşiğini arttıracığına dair bildirimler mevcuttur. Uygulama öncesi akustik artefakt açısından alet ayarlarının düzenlenmesi ve gerekirse kulak koruyucu kullanılması önerilmektedir (17,23).

2. Transkranial Direkt Akım Uyarım (tDAU)

Direkt akım, tek yönde kesintisiz elektriksel akımı uygulanmasıdır. Transkranial Direkt Akım Uyarım'ında (tDAU) zayıf (1-2mA), polarize elektriksel akımlar uzun bir zaman boyunca (genellikle 5-30 dk), kortikal bölgelere uygulanır. İndüksiyonla eksitabilitede yapılan değişiklikler, başlıca voltaj duyarlı katyon kanallarının modülasyonu üzerindedir. Korteksin anodal uyarımı genellikle hücre membranının depolarize olması ile zemindeki nöronların eksitabilitesini artırır. Katodal uyarım hiperpolarizasyon ile kortikal eksitabiliteyi azaltır. Anodal tDAU MUP'ı artırırken, katodal uyarı MUP büyüklüğünü azaltır. Bu bulgu, tDAU'nun polariteye bağlı olarak nöroplastisiteyi etkilediğini göstermektedir. Bu tekniğin TMU'ya göre başlıca avantajları daha basit ve ucuz yöntem olması yanı

sıra TMU gibi ağrısız ve farklı beyin bölgeleri üzerinde fasilitasyon ve inhibisyon etkilerine izin veren bir işlem olmasıdır. Ayrıca saçlı derinin tDAU'ya duyarlılığı tTMU'ya göre daha az olduğu için bilişsel işlemlerde eşzamanlı kullanımı dikkat dağıtıcı etki yapmaz. En önemli sınırlılığı odaklılığının TMU'dan daha az olmasıdır (2,24-27).

tDAU etkileri, elektrotun yerine, anodal ya da katodal olup olmadığına, uyarı şiddetine ve tedavi süresinin uzunluğuna bağlıdır. Uygulama sırasında elektrot altında iğnelenme ve uyarım sonrası kaşıntı, baş ağrısı, bulantı ve uykusuzluk çok az sıklıkta görülmüştür (23,25).

tDAU'nun ağrı, migren, fibromiyalji, depresyon, kognitif rehabilitasyon ve epilepside bazı olumlu etkileri olduğunu ileri süren çalışmalar vardır. Ancak çalışmaların hiçbirini geniş ya da çoklu bölgeye uygulama değildir ve örnek sayıları azdır (23).

3. Derin Beyin Uyarımı (DBU)

Derin Beyin Uyarımı (DBU), beyin özel bölümlerine elektriksel uyarılar gönderen beyin pili olarak isimlendirilen bir tıbbi aracın implantasyonunu içeren cerrahi bir tedavidir. DBU, seçilmiş beyin bölgelerinde, distoni, esansiyel tremor, Parkinson hastalığı (PH), kronik ağrı gibi tedaviye dirençli durumlar için belirgin yararlar sağlamaktadır. DBU'nun uzun geçmişine rağmen bu yöntemin temelinde yatan prensip ve mekanizmalar hala net değildir. DBU, kontrollü bir şekilde direkt beyin aktivitesini değiştirmektedir. Etkisi geri dönüşümlüdür. Güncel nörofizyolojik bazı çalışmalarda, hücresel şebekeler boyunca bağlantıları da düzenleyebildiği ileri sürülmektedir (28-30).

Transkranial Beyin Uyarımı ve Şebeke Analizi

Basitleştirilmiş bir şebeke, yoğun lokal bağlantılı "node" kümeleri ve birkaç uzun bağlantı içerir. Bu, insan beyninde tanımlanan "small-world" topolojileriyle uyumludur (Şekil 5a).

Teorik olarak, farklı nöropsikiyatrik bozukluklardaki patolojiler farklı şebeke modelleri olarak temsil edilebilir. Beyin patolojisi direkt "node"lerin ortadan kalkmasıyla ortaya çıkan şebeke disfonksiyonuna bağlı olabilir. İskemik inme bu tarz mekanizma ile oluşan nöropsikiyatrik hastalıkların klasik örneğidir (Şekil 5b). Ya da fonksiyonel şebeke, "node"ler arasındaki bağlantıların ortadan kalkmasıyla bozulabilir ve multipl skleroz gibi primer patolojinin beyin ak maddesinde olduğu hastalıklar ortaya çıkabilir (Şekil 5c). Üçüncü bir olasılık özel bir alt şebeke içinde göreceli hipo ya da hiperaktiviteye sebep olan "node"ler arasındaki bağlantı gücünde değişim olmasıdır. Farklı beyin bölgeleri arasında bağlantı gücünde değişim depresyon ve şizofrenide de kritik olabilirken epilepsi de bu tip bir şebeke patolojisinin örneği olabilir (Şekil 5d) (2). Diğer bir olası patoloji kümeleşme katsayısında azalma (lokal bağlantıda azalma) ve daha büyük yol uzunluğu (düşük global etkinlik) şeklinde şebeke topolojisinde

kayma olmasıdır. Bu değişim beyinde bilgi işleme süreçlerini etkileyebilir. Otizmin zemininde de bu tarz bir patolojinin olabileceği yönünde bulgular vardır (Şekil 5e) (2).

Son bir ihtimal, şebeke bağlantısının değişmemesi fakat her nasılsa değişmiş farklı alt şebekelerle patolojik süreçlerin oluşmasıdır. Bu, sadece anatomik patolojilere odaklanan, değişmiş fonksiyonel bağlantıya rağmen korunmuş yapısal bağlantılı hastalıklarda herhangi bir anormalliğin tespit edilemediği çalışmalar açısından vurgulamaya değerdir (Şekil 5e'deki gibi), (2).

Günümüzde birçok çalışma kortikal fonksiyonların beyin bölgelerinin dinamik şebekeleri arasındaki etkileşimlerle yapıldığını ileri sürmektedir. Beyin uyarım teknikleri ve nörogörüntülemenin entegrasyonu bu etkileşimlerin tanımlanması ve değerlendirilmesine daha fazla olanak sağlamaktadır. Transkraniyal beyin uyarımı ile mekansal ve zamansal odaklı olarak nöral aktivite direkt değiştirilebilir. Farklı tTMU ve tDAU protokolleri, göreceli olarak ön görülebilir şekilde nöral aktivitede uzun süren değişiklikler oluşturduğu için noninvazif beyin uyarım teknikleri nöral aktivitenin kontrollü olarak yönlendirilmesine izin verir (2,31,34).

İlk TMU çalışmalarında genellikle tek uyarım ile bir sanal lezyon oluşturarak, özel kognitif fonksiyonlarda farklı bölgelerin katılımının zamansal ilişkisi araştırılmıştır. Çift-uyarım tekniği ile özellikle motor sistemde bölgeler arası etkileşimler, şebeke bağlantıları ve beyin bölgeleri arasında fonksiyonel bağlantıda dinamik değişiklikler değerlendirilmiştir. Mochizuki ve ark., sağ dorsal premotor kortekse uygulanan şartlandırıcı uyarımın kontrateral primer motor korteksin uyarımı ile oluşan MUP'u etkilediğini gösterdiler. Bu bulguların, bimanual koordinasyonda önemli olan, dorsal premotor korteks ve kontrateral primer motor korteks arasındaki komissural liflerin varlığını yansıttığı olabileceğini ileri sürdüler (2,33). Çift-uyarım TMU, hemisferler arası fonksiyonel bağlantının görev-işikili dinamiklerini açığa çıkartmak için de kullanılabilir. Läppchen ve ark., epilepsi cerrahisi öncesi ve sonrasında çift-uyarım TMU protokolü uyguladıkları çalışmalarında epileptik foküsün rezeksiyonu sonrası non-fokal hemisferin cerrahi öncesine göre daha güçlü inhibitör etkinlik gösterdiğini buldular. Bu bulguları ile epileptik foküsün motor korteksler arasındaki interhemisferik inhibitör etkileri modüle edebileceğini ileri sürdüler (34).

Pozitron Emisyon Tomografi (PET), EEG ve fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) gibi diğer tekniklerle TMU'nun kombine edilmesi beyin şebeke etkileşimlerini anlamamız için özellikle ümit vericidir. Bu teknikler, birbirleriyle ilişkisiz gibi görünen alanlarda ve birçok farklı kortikal bölgenin oluşturduğu geniş şebekeler üzerinde beyin uyarım tekniklerinin çalışılmasında ve bu farklı bölgelerdeki aktivite değişikliklerinin zamansal gidişatını ve nedensel ilişkilerini değerlendirmede kullanılabilir (2,35).

Bu kombine çalışmalarda TMU'nun sadece uyarım bölgesinde değil, fonksiyonel olarak bağlantılı dağınık şebekelerde de kan akımı değişikliklerine yol açtığı gösterilmiştir. Eşik altı TMU'nun bile kortikal ve subkortikal geniş bir şebekeyi aktive edebildiği ve tTMU'nun farklı kortikal bölgeler arasındaki bağlantının gücünü değiştirebildiği görülmüştür. Ancak bu değişikliklerin davranışsal anlamları henüz bilinmemektedir (2).

Massimini ve ark. TMU ve yüksek yoğunluklu EEG'yi birlikte kullanarak premotor alanın aktivasyon halinden istirahat haline nasıl geçtiğini araştırdılar. Uyanıklık sırasında uyarım yerindeki ilk cevabı, uyarım yerine birkaç santimetre ötedeki bağlantılı kortikal alanlara ilerleyen bir dalga dizisinin takip ettiğini gördüler. Oysa non-REM uyku sırasında başlangıç cevabı uyanıklığa göre daha güçlü fakat hızlıca kayboluyordu ve uyarım yeri ötesinde bir yere yayılım göstermiyordu. Otörler bu bulguların uykudaki bilinç kaybının farklı kortikal bölgeler arasındaki etkili bağlantının geçici olarak bozulmasıyla ilişkili olabileceğini öne sürmüşlerdir (36).

EEG kombinasyonlu bir başka çalışmada değişik saçlı deri bölgelerine TMU uygulaması ile elde edilen aktivasyonun epilepsili hastalarda sağlıklı kişilerde olmayan geç fazlı bir yanıt oluşturduğu gözlenmiş, bu metod ile interiktal EEG'leri normal olan bazı epilepsili hastalarda anormallikler tespit edilmiştir. Bulguları ile bu yöntemin nöbet tekrarlama olasılığının ön görülmesinde katkı sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (37).

Transkraniyal beyin uyarım teknikleri noninvazif, güvenli ve hedeflenen tarzda kortikal aktiviteyi düzenleyici etkilere sahip oldukları için kullanışlı potansiyel tedavi edici araçlar olarak araştırma alanına girerler. Bu alanda hala ön çalışmalar yapılmakla birlikte erken sonuçlar ümit vericidir. Bu bölümde inme rehabilitasyonu, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve psikiyatride-özellikle depresyon ve şizofrenide-uygulamalar üzerinde durulacaktır.

İnmeli hastalarda yapılan çalışmalarda, inmenin hangi kortikal bağlantılarda, nasıl bir değişiklik yaptığı ve bu değişikliklerin klinik durumla ilişkileri araştırılmıştır. İnme sonrası iyileşmeyi inhibe eden kortikal bağlantılar bulunmuş ve bunlara uygulanan TMU ile inme sonrası iyileşme üzerine olumlu etkiler gözlemlenmiştir. Yine inme sonrası sağlıklı hemisferin iyileşme ve kompensasyon mekanizmalarındaki dinamik rolünü gösteren bulgular elde edilmiştir. Hem ipsilezyonel hem de kontralezyonel tTMU'nun şebeke etkileşimlerini arttırabildiği gösterilmiştir. Dominant hemisferin lezyonuna bağlı inme sonrası afazileri düzelen hastalarda sağ hemisferdeki (non-dominant) motor korteks el alanı yüksek sesle okuma sırasında daha eksitabil bulunmuştur. Bu bulguya dayanarak sağ hemisferin döngüye daha fazla katılımı ile dil fonksiyonunun yeniden organizasyonunun sağlandığı ileri sürülmüştür (15).

Parkinson hastalığında, tekrarlayıcı TMU'nun semptomları iyileştirici etkisi iki olası mekanizma ile açıklanmaktadır: 1) Bağlantılı şebekelerin değişimlerini indükleyerek bazal ganglionları pozitif olarak etkiler, 2) PH ile ilişkili kortikal fonksiyondaki sistematik anormallikleri değiştirebilir. İlk mekanizmada tTMU, prefrontal ve primer motor korteks gibi striatum ve subtalamik nükleusla glutamaterjik projeksiyonlar yoluyla bağlı kortikal alanları indükleyerek bazal ganglionlardan dopamin salınımını modüle edebilir. TMU/fonksiyonel görüntülemenin kombine edildiği birkaç çalışmada frontal loba tTMU sonrası bazal ganglionlarda dopamin artışı bildirilmiştir. İkinci mekanizmayı destekleyen ise yine TMU/fonksiyonel görüntüleme kombinasyonlu çalışmalarda bazal ganglionlarla bağlantılı suplementar motor alan, dorsolateral prefrontal ve primer korteks gibi alanların kortikal fizyolojilerinin değişmesidir. Bu değişim, istirahatte aşırı kortikospinal output ve düşük intrakortikal fasilitasyon şeklindedir. Ancak çalışmaların az sayılı hasta gruplarını içermesi ve motor "Unified Parkinson's Disease Rating Scale"nın (UPDRS) levodopa kullanımı sonrası değerlendirilmesi gibi TMU etkisini maskeleyebilecek çeşitli etkenler de vardır. Klinik olarak tTMU'nun PH'da tedavi edici etkisinin anlaşılması için çok sayılı hasta gruplarını içeren, kullanılan ilaç etkilerinin ayrıştırılmasını sağlayacak şekilde dizayn edilmiş ve zamana yayılan etkileri de değerlendiren çalışmalar gerekmektedir (38,39).

DBU, PH'da en sık iki bölgeye uygulanmaktadır: Subtalamik nükleus (STN) ve globus pallidus internus (GBI). Uyarımın amacı hastalık semptomlarının azaltmak ve yüksek frekanslı bir uyarı dizisi aracılığıyla desenkronizasyonu yeniden inşa etmektir. Parkinson hastalarının STN ve GPi aktivitelerinin beta bantında (10-30 Hz) yüksek desenkronizasyonları vardır. Benzer bantta L-DOPA kullanan hastalar hareketlerin düzelmesi ile beraber yüksek desenkronizasyon gösterirler. Bu sonuçlar desenkronizasyonun bilgi akışına izin verirken, senkronizasyonun beyin yapıları içinde bilgi akışını engellediği teorisini doğrulamaktadır (29).

DBU'nun PH'da var olan biyolojik sinyalleri değiştirmesi ile tedavide kullanımı temel alınarak patolojik dinamikleri olan simülatif bir "scale-free" bir şebeke modeli geliştirilmiştir. Simüle edilen bu model üzerinde uyarımın senkronizasyon ve desenkronizasyon etkileri analiz edilmiştir. Geliştirilen bu modelin daha önceki çalışmalarda kullanılan geniş ölçek modellerine göre daha etkili çalışma olanağı sağladığı ileri sürülmüştür (29).

Julkunen ve ark., Alzheimer hastalığı (AH) ve hafif kognitif bozukluğu (HKB) olan iki farklı hasta grubunda, nöronal reaktivite ve kortikal bağlantılılık potansiyelini araştırdılar. Bu amaçla primer motor korteks el alanına navigasyonlu beyin uyarımı (NBU) (manyetik uyarım) ile

uyandırılmış EEG cevapları değerlendirilmiş, AH olanlarda NBU ile uyarılmış P30 cevaplarında anlamlı düşüklük saptanmıştır. HKB olan grupta ise kontrol grubuna göre N100 cevapları anlamlı düşük bulunmuştur. Böylece NBU ve EEG kombinasyonu ile AH'da fonksiyonel kortikal bağlantılılık ve reaktivitede öne çıkan değişiklikler ortaya çıkarılmıştır. Araştırmacılar, bu pilot çalışmalarının demans düzeyi ve progresyonunun izlenmesinde yeni bir araç olabileceğini ileri sürmüşlerdir (40).

TMU ile yapılan AH çalışmalarının hemen hepsi hastalığın erken döneminde, normalde yaşla giderek azalan motor korteks global eksitabilitesinde artış olduğunu destekler. Donepezil ve asetilkolin esteraz inhibitörleri ile tedaviler sırasında yapılan ancak az sayıda hasta içermeleri nedeni ile sınırlı sonuçları olan birçok TMU çalışması vardır. İstatistiksel anlamlılıkları yeterli olmasa da bu çalışmalar, tedavilerle motor eksitabilite değişimini, ilaç biyoyararlanımını ve uzun vadede farmakolojik cevabı izlemede TMU'nun kullanışlı, non-invazif ve düşük maliyetli bir teknik olacağını ileri sürmektedirler (41).

İlaça dirençli depresyon, Amerika Birleşik Devletleri, Kanada ve İsrail'de tTMU'nun resmi tedavi onayının olduğu hali hazırda tek psikiyatrik hastalıktır. Sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı tTMU uygulaması en yaygın uygulamadır. Ancak sağ prefrontal kortekse düşük frekanslı (inhibitör) tTMU'nun da depresyon tedavisinde etkili olduğu bulunmuştur (17,42).

Transkraniyal beyin uyarım tekniklerinin şizofreninin tedavisindeki yeri depresyona göre daha sınırlıdır. Bunun en önemli sebebi yapılan çalışmalarda elde edilen bulguların büyük bir heterojenite göstermesidir (43). Sol temporoparietal bileşkenin bilateral anterior singulat ve amigdalalarla fonksiyonel bağlantısının bozulmasının işitsel halüsinasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle sol temporoparietal bileşkeye düşük frekanslı tTMU'nun işitsel halüsinasyonları, sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı tTMU'nun ise negatif semptomları iyileştirici etkisi olduğu ileri sürülmektedir (44-47).

Güncel çalışmalarda istirahat durumundaki şebekelerin grafik teoriye göre analizlerini içeren ileri şebeke analiz teknikleri ile beyin uyarım teknikleri birleştirilmektedir. Bu çalışmalarla "Default mod network (DMN)" adı verilen ve medial prefrontal korteks, posterior singulat korteks/ventral kuneus, posterior inferior parietal lob ve hipokampal formasyon gibi dağıntık beyin bölgelerini içeren beynin istirahat durumunda aktivite gösteren bir şebeke tanımlanmıştır (43,48). fMRG ve tTMU birlikte kullanan güncel çalışmalardan birinde, DMN'nin bir parçası olan sol inferior parietal lob üzerine düşük ve yüksek frekanslı tTMU uygulayarak bu parçanın DMN'nin diğer bileşenleri ile olan fonksiyonel bağlantısının etkilenmesi amaçlanmıştır. Düşük frekanslı uyarım ardından hedef bölge ve bilateral

hipokampal formasyonlar arasında fonksiyonel bağlantı anlamlı olarak artmıştır. Ancak, yüksek frekanslı uyarımı takiben medial prefrontal korteks, posterior singulat korteks ve kontralateral inferior parietal lob ile fonksiyonel bağlantı azalırken hipokampal formasyonla bağlantı değişmemiştir (48). Geleneksel fMRG istirahat durum analizleri DMN'nin tüm ilgili bölgelerinin entegre bir sistem olarak çalıştığını ileri sürerken bu bulgular, iki ayrı alt şebekesinin olduğunu göstermiştir. Majör depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda anormal istirahat şebekelerinin olduğu da gösterilmiştir (43,48-50).

DBU ile yapılan bir diğer farklı çalışmada vejetatif durumda ve hafif bilinç düzeyi halinde olan 14 hastada, mezensefalik retiküler formasyon ve talamus median parasirküler kompleksi hedefleyen DMU uygulanmış, on yıllık takip sonunda, özellikle hafif bilinç düzeyli hastalarda kalıcı, gözle görülür davranışsal bulguları olan ve yatağa bağımlılıktan kurtaran iyileştirici etkiler gözlemlenmiştir (51).

Farklı nöropsikiyatrik hastalık durumlarının altında yatan patofizyolojinin bir şebeke fenomeni olduğunu ileri süren çalışmaların sayısı giderek artmaktadır. Buna rağmen fonksiyonel bağlantı çalışma bulgularının klinik nöropsikiyatride uygulaması sınırlıdır. Bu sınırlılığın birkaç sebebi vardır (2).

1) Farklı hastalık durumlarında tanımlanan şebeke bağlantısındaki özel değişimler çalışmadan çalışmaya ve kullanılan analiz yöntemlerine bağlı olarak değişmektedir.

2) Nörogörüntüleme teknikleri ile yapılan fonksiyonel bağlantı çalışmalarında esas olarak korelasyon ve etkileşimler değerlendirilmektedir. Direkt nöral aktiviteyi yönlendiren deneylerde bu bulgular doğrulanmamıştır.

3) Özel ve hedeflenmiş nöronal şebekeleri düzenleyen tedavi edici müdahaleler geliştirilememiştir. Genelde kullanılan yöntemler hedeflenenenden daha geniş aktivasyonlara yol açmaktadır.

Sonuç olarak, insan beyninin işleyişinin ve nöropsikiyatrik hastalıkların fizyopatolojisinin anlaşılmasında şebeke yaklaşımı nörobilimde yeni bir aşamayı temsil etmektedir. Önümüzdeki yıllarda bu yaklaşım ve bu yaklaşım temelinde etkileri daha anlaşılır olacak beyin uyarım yöntemlerinin beyin ileri araştırmalarında ve tedavi seçeneklerinin geliştirilmesinde daha da ön plana çıkacağını beklemeliyiz.

Kaynaklar

1. Stam CJ, Reijneveld JC. Graph theoretical analysis of complex networks in the brain. *Nonlinear Biomed Phys* 2007;1:3.
2. Shafi MM, Westover MB, Fox MD, et al. Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging. *Eur J Neurosci* 2012;35:805-25.
3. Newman MEJ. The structure and function of complex networks. *SIAM Review* 2003;45:167-256.
4. Latora V, Marchiari M. Economic small-world behaviour in weighted networks. *Eur Phys J B* 2003;32:249-63.
5. Stam CJ, van Straaten EC. The organization of physiological brain networks. *Clinical Neurophysiology* 2012; 123:1067-87.
6. Gribkovskaia I, Halskau SO, Laporte G. The bridges of Königsberg-a historical perspectives. *Networks* 2007; 49:3:199-203.
7. Karinthy F. Everything is different, Chain-Links, 1929. djjr-courses.wd.files.com/karinthy.
8. Travers J, Milgram S. An experimental study of the small-world problem. *Sociometry* 1969;32:425-43.
9. Lago-Fernández LF, Huerta R, Corbach F, et al. Fast response and temporal coding on coherent oscillations in small-world networks. *Phys Rev Lett* 2000;84:12:2758-61.
10. Barabasi AL, Albert R. Emergence of scaling in random networks. *Science* 1999;286:509-12.
11. Hiltetag CC, Burns GA, O'Neil MA, et al. Anatomical connectivity defines the organization of clusters of cortical areas in the macaque monkey and the cat. *Philos Trans R Soc Lond.B Biol Sci* 2000;355:91-110.
12. Stephan KE, Hiltetag CC, Burns GA, et al. Computational analysis of functional connectivity between areas of primate cerebral cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000;355:111-26.
13. Rubinov M, Sporns O. Complex network measures of brain connectivity: uses and interpretations. *NeuroImage* 2010;52:1059-69.
14. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10:186-98.
15. Hampson M, Hoffman RE. Transcranial magnetic stimulation and connectivity mapping: tools for studying the neural bases of brain disorders. *Front Syst Neurosci* 2010;4:40.
16. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2007;68:484-8.
17. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A and the safety of TMS consensus group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:2008-39.
18. Griškova I, Höppner J, Rukšanas O, et al. Transcranial magnetic stimulation: the method and application *Medicina (Kaunas)* 2006;42:10:798-804.
19. Cowey A, Walsh V. Magnetically induced phosphenes in sighted, blind and blindsighted observers. *Neuroreport* 2000;11:3269-73.
20. Wagner TA, Zahn M, Grozinsky AJ, et al. Three-dimensional head model stimulation of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Trans Biomed Eng* 2004;51:1586-98.
21. Lackmy-Vallee A, Giboin LS, Marchaud-Pauvert V. Non-linear input-output properties of the cortical networks mediating TMS-induced short-interval intracortical inhibition in humans. *Eur J Neurosci* 2012;35:3:457-67.
22. Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic and network oscillations. *J Neuroeng Rehabil* 2009;6:7.
23. George MS, Aston-Jones G. Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness. Vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology* 2010;35:301-16.
24. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000;527:633-9.
25. Schabrun SM. Transcranial direct current stimulation: a place in the future of physiotherapy? *Phys Ther Reviews* 2010;15:320-6.

26. Miniussi C, Cappa SF, Cohen LG, et al. Efficacy of repetitive transcranial repetitive stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation. *Brain Stimul* 2008;1:326-36.
27. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Reorganizing the intrinsic functional architecture of the human primary motor cortex during rest with non-invasive cortical stimulation. *PLoS One* 2012;7:e30971. Doi.10.1371/journal.pone.0030971.
28. McIntyre CC, Hahn PJ. Network perspectives on the mechanisms of deep brain stimulation. *Neurobiol Dis* 2010;38:329-37.
29. Latteri A, Arena P, Mazzone P. Characterizing deep brain stimulation effects in computationally efficient neural network models. *Nonlinear Biomed Phys* 2011;15:5:2.
30. Lyons MK. Deep brain stimulation: current and future clinical applications. *Mayo Clin Proc* 2011;86:662-72.
31. Paus T. Inferring causality in brain images: a perturbation approach. *Philos Trans R Soc B Biol Sci* 2005;360:1109-14.
32. Bestmann S, Ruff CC, Blankenburg F, et al. Mapping causal interregional influences with concurrent TMS-fMRI. *Exp Brain Res* 2008;191:383-402.
33. Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J Physiol* 2004;561:331-8.
34. Läppchen CH, Feil B, Fauser S, et al. Changes in interhemispheric inhibition following successful epilepsy surgery: a TMS study. *J Neurol* 2011;258:68-73.
35. Driver J, Blankenburg F, Bestmann S, et al. New approaches to the study of human brain networks underlying spatial attention and relation processes. *Exp Brain Res* 2010;206:153-62.
36. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005;309:2228-32.
37. Valentin A, Arunachalam R, Mesquita-Rodrigues A, et al. Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy. *Epilepsia* 2008;49:470-80.
38. Fregni F, Simon DK, Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1614-23.
39. Kimura H, Kurimura M, Kurokawa K, Nagaoka U, Arawaka S, Wada M. A Comprehensive study of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *ISRN Neurol* 2011;2011:845453.
40. Julkunen P, Jauhiinen AM, Westeréen-Punnoven S, et al. Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study. *J Neuroscience Methods* 2008;172:270-6.
41. Guerra A, Assenza F, Bressi F, et al. Transcranial magnetic stimulation studies in Alzheimer's disease. *Int J Alzheimers Dis* 2011;2011:263817.
42. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicah PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16.
43. Greicius M. Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders. *Curr Opin Neurol* 2008;21:424-30.
44. Lee SH, Kim W, Chung YC, et al. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett* 2005;16:376(177-81).
45. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11-24.
46. Matheson SL, Green MJ, Loo C, et al. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systemic meta-review. *Schizophr Res* 2010;118:201-10.
47. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11-24.
48. Eldaief MC, Halko MA, Buckner RL, et al. Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;52:21229-34.
49. Shelton YI, Barch DM, Price JL, et al. The default mode network and self-referential processes in depression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1942-7.
50. Bluhm RL, Miller J, Lanius RA, et al. Spontaneous low-frequency fluctuations in the BOLD signal in schizophrenic patients: anomalies in the default network. *Schizophr Bull* 2007;33:1004-12.
51. Yamamoto T, Katayama Y. Deep brain stimulation therapy for the vegetative state. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:406-13.