

İnsan beyinde bilgi işleme: basit ve karmaşık olay-bağımlı fonksiyonel MRG yaklaşımı

Hakkı Muammer Karakaş

H. Muammer Karakaş
Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik Anabilim Dalı, Edirne

Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu
Beyin Dinamiği Multidisipliner Çalışma Grubu, Ankara

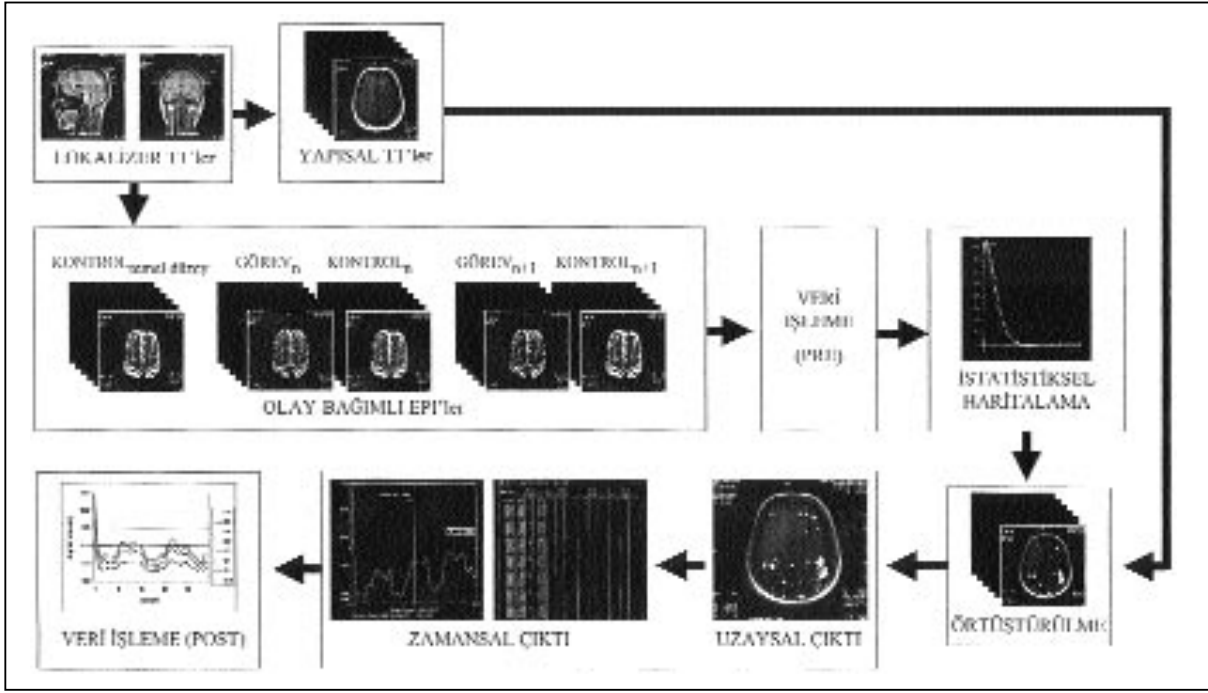
Beynin işleyişi ve bilginin işlenme şekli nörobilimlerin temel konularından birini oluşturmaktadır. Günümüzde yapısal ve fonksiyonel görüntülemenin ilgi alanındaki bilgi işleme (information processing) konularına yönelik deney desenleri üzerine farklı perspektifler sağlayan iki ayrı yaklaşım bulunmaktadır. Bu yaklaşımlar kognitif psikoloji ve kognitif psikofizyolojidir. Kognitif psikoloji girift deneysel desenler kullanarak uyaran ve cevap arasında yer alan bilgi işleme hakkında çıkarımlarda bulunmakta, kognitif psikofizyoloji ise elektrofizyolojik yöntemlerden yararlanarak yukarıdaki ara süreçleri indirgemeci bir yöntemle aydınlatmaya çalışmaktadır (1).

Bilgi işlemenin psikofizyolojik karşılıkları geleneksel olarak ya noninvazif yüze elektroensefalografisi (EEG) ya da elektrokortikografi (EcoG) ve/veya derin kayıtları içeren invazif yöntemlerle elde edilmektedir. Bu yöntemlerin kullanıldığı elektrofizyolojik çalışmalarla bilgi işlemenin zamansal boyutu büyük ölçüde aydınlatılmakla birlikte, altta yatan üreteçlerin yerleşimine ait bilgiler ancak kaba hatları ile ortaya konabilmektedir. Bilgi işlemede görev alan kortikal ağın yüksek uzaysal ve zamansal kompleksite sergilemesi ve EEG tekniğinin düşük uzaysal çözünürlüğü beyin kognitif çalışmalar için belirtilen tekniklerle haritalanmasını büyük oranda sınırlamaktadır. Belirtilen sınırlamanın üstesinden gelmek üzere geliştirilen magnetoensefalografi (MEG) EEG'nin zamansal çözünürlüğünü yüksek bir uzaysal çözünürlükle birleştirmektedir (2). Nöronal aktivite tarafından üretilen zayıf magnetik alanları ölçen MEG yöntemi ile beyin işlevsel organizasyonunun haritası subsantimetrik uzaysal (<5 mm) ve milisaniyelik zamansal (<1 ms) çözünürlükle ortaya konabilmektedir (3,4). MEG zamansal değişimlere hassas olmakla birlikte, kaynak yerleşimini ve zamanlamayı çözümlene yeteneği "inverse" problemi tarafından sınırlanmaktadır (5). Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile çok kanallı tüm kafa MEG'in bütünleştirilmiş şekli olan manyetik kaynak görüntüleme (MSI) serebral aktivasyonların üç boyutlu elektroanatomik görüntülerini daha yüksek doğrulukla elde etmemizi sağlamaktadır. Bununla birlikte, manyetik alan kuvvetinin kaynaktan olan uzaklığın karesiyle ters orantılı olarak değişmesi MEG'in derin kaynakları kaydetme yeteneğini büyük ölçüde sınırlamaktadır.

Anatomik MRG beyin anatomisini mükemmel bir uzaysal çözünürlükle ortaya koyan ve beyin araştırmalarında yaygın olarak kullanılan bir tekniktir. Günümüzde MRG hızında sağlanan teknik ilerlemeler sayesinde beyin yüksek zamansal çözünürlükle haritalanması mümkün

Workshop on Biomedical Information Engineering'de (ISIK 2000, 25-27 Haziran 2000, İstanbul) sözlü bildiri olarak sunulmuştur.

Gelişi: 10.10.2000 / Kabulü: 09.01.2001



Çizim 1. Tipik bir olay-bağımlı fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme deneyine ait işlem basamaklarını gösteren blok şema (EPI: Eko planar görüntüleme, PRE: Preprocessing, POST: Postprocessing, n: sıra sayısı)

olabilmektedir. Her ne kadar EEG veya MEG kadar hızlı olmasa da, fMRG'nin tüm beyni birkaç saniyelik bir zamansal çözünürlükle görüntüleme yeteneği olay-bağımlı fonksiyonel MRG (fMRG) yaklaşımını gündeme getirmektedir. Olay-bağımlı fMRG ile kognitif görevlere özgül aktivasyon lokuslarını ortaya çıkartma ve kognitif süreçleri lokalize etmede yeni yaklaşımlar sağlanmaktadır (6,7). Bu yöntem yukarıda sözedilen yeteneği sayesinde kognitif psikoloji ve kognitif psikofizyolojinin veri ve kavramlarını entegre etme çabasında değerli bir rol oynamaktadır. Sınırlı sayıda pozitron emisyon tomografi (PET) ve MEG ünitelerine göre daha yaygın olması fMRG'nin kognitif araştırmalardaki bir diğer avantajını oluşturmaktadır.

fMRG tekniği

Ana hatlar: Kortikal nöral aktivasyon bölgesel serebral kan akımında (rCBF) artışa yol açarak kapiller ve venöz kan oksijenasyonunu arttırmaktadır. fMRG, kan oksijenasyonunda meydana gelen bu değişikliği saptamakta ve nöral aktivasyonu dolaylı olarak ortaya çıkartmaktadır. fMRG

ile beyin hassas teknikler kullanılarak görüntülenmekte ve aktivasyon gösteren bölgeler parlayan alanlar şeklinde ortaya konmaktadır (8,6).

Yukarıda belirtilen yöntem kan oksijen seviyesi bağımlı (blood oxygen level dependent-BOLD) kontrast yöntemi olarak bilinmektedir. Bu yöntem, MRG'deki sinyal şiddetinin, kan damarlarındaki hemoglobinin (Hb) oksijenasyonuna bağlı olarak değişmesine dayanmaktadır. Oksi-Hb diamanyetik özellik taşımakta ve protonların sinyal şiddetini etkilememektedir. Deoksi-Hb ise paramanyetik özellik taşımakta ve protonların T2 relaksasyon zamanını kısaltmaktadır. Beynin aktivasyonu sonrası rCBF nöronal ateşleme bölgelerinin etrafında artarken oksijen tüketimi aynı ölçüde artmamakta, bu tutarsızlık aktive bölgenin kapillerlerinde ve venöz yapılarında oksijen-Hb konsantrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Sonuçta, aktive beyin alanlarındaki MR sinyali deoksi-Hb'nin göreceli düşüşü nedeniyle artış göstermektedir. Bu sinyal eko-planar görüntüleme (EPI) ve hızlı gradyent eko (GRE) gibi T2 değişikliklerine hassas hızlı puls sekansları ile ölçülmektedir (6).

BOLD kontrastının mekanizması oldukça karmaşıktır. Ölçülen sinyaller altta yatan fizyolojik olayların ve görüntüleme fiziğinin her ikisine de bağlıdır. Oldukça hassas olmakla birlikte, BOLD kontrastının, nöronal aktivitenin gerçek kantitatif ölçütünü oluşturmadığı akılda tutulmalıdır (9).

Donanım ve yazılım: Uzun veri toplama süreleri geçmişte MRG'nin hızlı veri toplanmasını gerektiren kognitif sistemler için kullanımını sınırlamıştır. Son yıllarda tarayıcı donanım ve yazılımındaki ilerlemeler, özellikle gradyent ve radyofrekans sargı dizaynındaki, yükseltici teknolojisindeki ve puls sekans geliştirilmesindeki yeni iyileşmeler sayesinde olay-bağımlı fMRG uygulamaları mümkün hale gelmiştir.

fMRG için seçimi her deneyin özel gereklerine bağlı olacak şekilde değişen değişik görüntüleme sekans ve parametreleri kullanılmaktadır. Yüksek hızlı MRG tekniğinde yüksek alanlı (1.5 T) süperiletken magnetlerde uygulanan eko planar görüntüleme sekansları fMRG deneylerinin çoğunluğuna temel oluşturmaktadır. Bu koşullarda 1-3 saniyelik zamansal ve 2 milimetrik uzaysal çözünürlük elde

edilebilmektedir. 9.4 T ve üzeri magnetlerin kullanılması ile 50 ms'lik zamansal çözünürlüğe ulaşılabilmektedir (10). Psikometrik olarak optimize edilmiş aktivasyon paradigmaları MRG uyumlu olacak şekilde tasarlanmış bilgisayar-kontrollü (Neuroscan“ v.b.) videoprojektörler, sıvı kristal ekranlar ve yüksek kaliteli kulaklıklar aracılığı ile uygulanmaktadır. Bu ekipmanlar MRG uyumlu olacak şekilde özel olarak üretilmektedir.

Veri işleme: Bir beyin haritalaması deneyinde serebral görevler yerine getirilirken 1-6 sn arasında değişen tekrarlarla yüzlerce beyin görüntüsü elde edilmektedir. Standart paradigmalarda denekler görev ve kontrol durumlarında tekrarlayan bir şekilde görüntülenmekte ve göreve karşılık gelen kortikal alanlarda sinyal intensitesinin hızlı bir artışı gözlemlenmektedir. Elde olunan görüntü serileri görev paradigması ile korelasyon gösteren sinyal değişimlerini ortaya çıkartmak üzere analiz edilmektedir. Belirtilen analizde veriler genellikle istatistiksel parametrik haritalama olarak bilinen teknik kullanılarak görüntü farklılıklarının istatistiksel haritalarına dönüştürülmekte ve korelasyon kesinliğinin istatistiksel ölçütleriyle sunulmaktadır. Anatomik korelasyon amacıyla uyarana bağımlı anlamlı sinyal artışı gösteren resim elemanları renkle kodlanmakta ve yapısal görüntüler üzerine örtüştürülmektedir (Çizim 1).

Karmaşık kognitif görevler çalışılırken sıklıkla zayıf sinyal cevapları elde edilmekte ve bu zayıf sinyaller değişik artefaktlarla bozulmaktadır. Test istatistiklerinin uygulanması öncesinde ham verilerin işlenmesi ve filtrasyonu sinyal saptanmasını iyileştirebilmektedir (11). Veri işleme işlemleri, hareket etkilerinin kaldırılması, uzaysal yumuşatma ve deneysel paradigmadan daha yavaş olan zamansal varyasyonların yumuşatılması için uygulanan istatistiksel girişimlerden oluşmaktadır (6). Sinyaller üzerindeki temel düzey dalgalanmalarının etkilerini ortadan kaldırmak için postprocessing yapılması da gerekebilmektedir (8).

Deneysel tasarım: Olay-bağımlı fMRG deneylerinin tasarlanması ölçüm, modelleme ve çıkarıma yönelik konuların dikkatle değerlendirilmesini gerektirmektedir. Metodoloji hemodinamik cevap hakkında modelleme ve çıkarım yapmak üzere genel lineer modelleme çerçevesi içerisine inşa edilmelidir. Beyin bölgelerinin doğru olarak belirlenebilmesi için psikometrik olarak eşleştirilmiş aktivasyon paradigmaları kullanılmalıdır. Uyarın sıralaması ve uyarıcı arası aralığı, fMRG'nin veri toplama özellikleri gözönüne alınarak doğrulukla belirlenmelidir (12).

fMRG çalışmalarında kullanılacak ideal kognitif görevlerin özellikleri: fMRG deneyleri geleneksel olarak psikolojik terimlerle analiz edilmektedir. Olağan psikolojik değerlendirmede, uyarılar kognitif psikolojik yaklaşımlar tarafından saptanmış ve fMRG sinyalleri ile lokalize edilebilecek özgül düşünsel süreçleri aktive etmek üzere tasarlanmaktadır (13). Bu nedenle, fMRG çalışmalarında kullanılacak görevler aşağıda sıralanan koşulları taşımalıdır: Görev [1] tam anlamı ile anlaşılmalı ve yerine getirilebilmeli, bununla birlikte, tavan etkisi yaratacak kadar kolay olmamalıdır; [2] özgül bir kognitif sistemi aktive etmelidir; [3] yerine getirilmesinde, incelenen kognitif sistem dışındaki sistemlerin katkısı en az düzeyde olmalıdır; [4] bunun mümkün olmadığı durumlarda, hiyerarşik ya da subtraktif tekniklerin kullanımıyla kompozisyonel analize olanak tanınmalıdır; [5] seçilen sistem lokalize edilebilir beyin sistemlerine haritalanabilmelidir; [6] görevin belirli beyin bölgelerini aktive etmesi için mantıksal bir neden olmalı ve araştırmada o bölgedeki kognitif aktivasyonu gösterecek görüntüleme parametreleri seçilmelidir; [7] görevin yerine getirilmesi, kullanılan fMRG tekniğinden bağımsız olarak gözlenebilmelidir; ve [8] görev fMRG tekniğinin teknik sınırlamaları ve özellikle zamansal çözünürlüğü ile uyum göstermelidir (14).

Kognitif yönden kusurlu deneklerde gerçekleştirilecek görevlerdeki dü-

zenlemeler: Kognitif kusuru bulunan denekler üzerinde yapılacak fMRG çalışmaları hem tasarım yem de yorumda düzenlemeler yapılmasını gerektirmektedir. Bu çalışmalarda hasta ve normal deneklerdeki ayırıcı aktivasyon şekilleri saptanmaktadır. Aktivite azlığı sadece hastanın normal cevap üretmesi durumunda yorumlanabilir olduğundan, görevin tam başarımı daha da önem kazanmaktadır. Bu bağlamda, normal sistemin bir bileşenini aktive etmedeki başarısızlık bu bileşenin görev başarımı için gerekli olmadığını düşündürmektedir. Aşırı aktivasyon ise kognitif ya da nöral reorganizasyonu belirtmektedir. Böyle hastalarda bilişsel reorganizasyonlar oluşabilmekte ve görevler diğer bazı sistemleri aktive edebilmektedir. Reorganizasyondan söz etmek için hastalarla aynı kognitif stratejiyi kullanmaya zorlanan normal deneklerde aynı aktivasyon şeklinin uyandırılabilmesi gerekmektedir (15).

Olay bağımlı fMRG modellerine örnekler

Normal deneklerin incelenmesi: Ortak inhibitör mekanizmasının çalışması olay-bağımlı fMRG'nin normal deneklerde kullanılmasının tipik bir örneğidir. Değişen ortamlara uyum gösterme için süregiden reaksiyon eğiliminin inhibisyonu, insan prefrontal korteksinin ana işlevlerinden biridir. Bu işlev geleneksel olarak 'go/no-go' görevi ve Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST) gibi kurulum-değiştirme görevleri kullanılarak araştırılmaktadır. Belirtilen paradigmalarda bu kognitif işlem dorsolateral prefrontal kortekse projekte edilmekle birlikte, bu fonksiyonun kesin yerleşimi, iki farklı paradigmada ortak inhibisyon mekanizmasının kullanılıp kullanılmadığı ve bu inhibisyon fonksiyonunun iki farklı hedef (go/no-go görevindeki go cevabı ve WCST'deki kognitif set) üzerine nasıl etki ettiği bilinmemektedir. Olay-bağımlı fMRG ile go ve no-go görevlerindeki geçici sinyaller ayrı olarak analiz edilebilir ve birbirleri ile karşılaştırılabilir. Belirtilen deneyler Konishi ve arkadaşla-

rı tarafından yapılmış ve sağ hemisferde inferior frontal sulkusun posterior kesiminde geçici olarak no-go baskın aktivite gösteren ve sağ inferior prefrontal bölgenin cevap inhibisyon görevlerinin altında yatan nöral mekanizmaları ile ilgili olduğunu düşündüren bir odak bulunmuştur (16). Daha da ileri aşamada, bu alanın, sağ inferior prefrontal alanın değişik hedeflerin inhibisyonu sırasında sıklıkla rol oynadığını düşündürecek şekilde WCST'in kognitif set şiftinde geçici olarak aktive olan alanla uzaysal olarak örtüştüğü saptanmıştır.

Kognitif yönden anormal deneklerin incelenmesi: Fonksiyonel MRG, yapısal bozukluklar içeren korteks işlevselliğinin değerlendirilmesinde ve serebral patolojilerde kompanze edici kaynak atanmasının incelenmesinde kullanım sahası bulmaktadır. Bilgi işleminde korunmuş alanların rezidüel işlevselliği, yüksek nöronal çabaya işaret eden artmış sinyal oranı ve uzamış reaksiyon zamanı ile gösterilebilmektedir (15).

Artefaktlar

fMRG çalışmalarının tümü "kullanılan aktivasyon protokolü ile korelasyon gösteren sinyalin beyin aktivasyonunun bir kanıtı olduğu" kabulüne dayanmaktadır (17). Maalesef bu kabul, aynı sinyallere yol açan başka mekanizmaların bulunması ile giderek yıpranmıştır. Bu mekanizmaların ilki aktivasyon sırasında denek pozisyonunda meydana gelen değişikliklerle ilişkilidir (18-20). Kafa hareketlerinin yol açtığı değişimler her ne kadar submilimetrik seviyede olsalar da, bu değişimler, aşırı durumlarda fMRG sinyalinin %90'ından fazlasından sorumlu olabilmektedir (21). Diğer hata kaynaklarına örnek olarak intrainmaj hareketleri, kalp atımı, solunum ve havadaki moleküler oksijen konsantrasyonundaki değişimler verilebilir (22).

Yalancı pozitif sinyallerin tanımlanması bu sinyalleri düzeltme yolundaki çabaları beraberinde getirmektedir. Her ne kadar değişik veri işleme teknikleri ile bu artefaktların bazıları

yokedilebilse de, kalıcı çözümler, tarayıcı donanımının, veri elde etme tekniklerinin, veri işlenmesinin ve özel olarak geliştirilmiş görevlerin biraraya getirilmesini gerektirmektedir (23). Bu çabaların bir örneği cevap inhibisyon görevi olarak kullanılan renkli Stroop görevinin sayımlı Stroop şeklinde fMRG'ye uyarlanmasıdır. Renkli Stroop görevi denegün sözel katılımını gerektirmekte ve bu nedenle fMRG tarafından tolere edilebilenin ötesinde kafa hareketlerine yol açarak yaşamsal başarımlarının toplanmasını engellemektedir. Bu problemin üstesinden gelmek için,, yukarıda belirtilen ve sözel katılım gereksiz kılarak cevap zamanı ölçümlerine imkan tanıyan "sayımlı Stroop" görevi yaratılmıştır. Bu görev sırasında deneklerden ekranda beliren kelimelere bir düğmeye basarak yanıt vermeleri istenmekte, böylece sözel katılımın doğuracağı artefaktlar ortadan kaldırılmaktadır (24).

Gelecek

fMRG'nin geleceğini iki ana konu; dinamik etkileşimlerin aydınlatılması için zamansal çözünürlüğünün artırılması ve tekniğin elektrofizyolojik yöntemlerle bütünleştirilmesi şekillenilecektir.

Mennon ve arkadaşlarının yeni çalışması nöral aktivitenin başlangıcına olan mikrovasküler cevap saniyeler ölçüsünde gecikse de, farklı beyin alanlarındaki fMRG cevaplarının başlangıçları arasındaki rölafif zamanlamanın korunduğunu ortaya koymaktadır (25). Belirtilen çalışmaya göre fMRG cevabının başlangıcı dinlenme temel düzeyinden sapma noktası ile tanımlanabilmektedir. Bu şekilde belirlenmiş fMRG başlangıç latansları; reaksiyon zamanı ya da uyaran verilme zamanı gibi görevin bağımsız olarak ölçülebilir parametreleri ile anlamlı korelasyon göstermektedir. Bu çalışmaların çıkarımları gelecekte kognitif ve algısal kaynakların 50 milisaniyelik zamansal ve milimetrik uzaysal çözünürlükle gösterebileceğini düşündürmektedir (10,26). Belirtilen çözünürlüğe ulaşılması mental krono-

metrinin çalışılmasında tekniğin güvenilirliğini arttıracaktır.

MEG ve fMRG'nin karşılaştırmalı çalışmalarında elektrofizyolojik ve hemodinamik cevaplar arasındaki bulunmuş olan korelasyonlar mükemmel olmasa da (27), entegrasyon girişimleri, fMRG'nin gelecekteki ana konulardan birini oluşturacaktır. MRG'den elde edilecek 'a priori' yapısal ve fonksiyonel bilgiler EEG/MEG 'inverse' probleminin çözümünde kullanılabilir ve MSI'nın zamansal ve uzaysal çözünürlüğünü arttıracaktır. Bu girişimlere verilebilecek bir örnek Liu ve arkadaşlarının %90 oranındaki fMRG ağırlığının lokalize edilmiş kaynaklara ait aktivitelerin ayırılması ile kayıp kaynaklarca neden olunan hataların en aza indirgenmesi arasında en iyi uzlaşmayı sağlayacağını buldukları çalışmalarıdır (5).

Sonuç

Kognitif işlevlerin araştırılması, birbirlerinden oldukça farklı olmakla birlikte, aynı olay üzerine odaklanmış disiplin, yaklaşım ve yöntemlerden elde edilen bulgu ve kavramları bir araya getirme çabasıdır. Mevcut beyin haritalama tekniklerinin eleştirel değerlendirmesi kendi başına hiçbir tekniği sorulara yeterli yanıt veremeyeceğini göstermektedir (14,28). MEG ve EEG kaynak lokalizasyonu için düşük çözünürlük taşımakta birlikte, nöral topluluk dinamiklerinin mükemmel zamansal çözünürlüğünü sunmaktadır. fMRG tekniği ise hemodinamik cevaplar üzerine temellenmiş nöral aktivasyonların uzaysal yönden ayrıntılı ölçümlerini sunmakta, buna karşılık düşük zamansal çözünürlük taşımaktadır. Belirtilen yöntemler birbirlerini sınırlayıp tamamlamakta ve fonksiyonel nöral organizasyonu yorumlamamızı kolaylaştırmaktadır. Tekniklerin bütünleşik kullanımı kaynak lokalizasyon işlemlerinin doğruluğunu anlamlı şekilde arttırmakta, böylelikle bilgi işleme basamaklarının incelenmesinde ön şart olan aktivasyon paternlerinin beyinde takip edilmesini kolaylaştırmaktadır.

Her ne kadar fMRG'nin altta yatan mekanizmaları ve problemleri tam olarak bilinmemekteyse de, bu güne kadar elde edilen sonuçlar kognitif sü-

reçlerin lokalizasyonu için yapılacak fMRG incelemeleri için önemli im-pulslar sağlamaktadır.

Kaynaklar

1. Karakas S. A descriptive framework for information processing: an integrative approach. *Int J Psychophysiology* 1997; 26: 353-368.
2. Reite M, Teale P, Rojas DC. Magnetoencephalography: applications in psychiatry. *Biol Psychiatry* 1999; 45:1553-1563.
3. Singh KD. Functional imaging of the brain using superconducting magnetometry. *Endeavour* 1995; 19:39-44.
4. Lounasmaa OV, Hamalainen M, Hari R, Salmelin R. Information processing in the human brain: magnetoencephalographic approach. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8809-8815.
5. Liu AK, Belliveau JW, Dale AM. Spatio-temporal imaging of human brain activity using functional MRI constrained magnetoencephalography data: Monte Carlo simulations. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:8945-8950.
6. Turner R, howseman A, Rees GE, Josephs O, Friston K. Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Exp Brain Res* 1998; 123:5-12.
7. Latchaw RE, Ugurbil K, Hu X. Functional MR imaging of perceptual and cognitive functions. *Neuroimaging Clin N Am* 1995; 5:193-205.
8. Sabbah P, Simond G, Levrier O, et al. Functional magnetic resonance imaging at 1.5 T during sensorimotor and cognitive task. *Eur Neurol* 1995; 35:131-136.
9. Howseman AM, Bowtell RW. Functional magnetic resonance imaging: imaging techniques and contrast mechanisms. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1179-1194.
10. Lee SP, Silva AC, Ugurbil K, Kim SG. Diffusion weighted spin echo fMRI at 9.4 T: microvascular/tissue contribution to BOLD signal changes. *Magn Reson Med* 1999; 42:919-928.
11. Kruggel F, von Cramon DY, Descombes X. Comparison of filtering methods for fMRI datasets. *Neuroimage* 1999; 10:530-543.
12. Josephs O, Henson RN. Event-related functional magnetic resonance imaging: modelling, inference and optimization. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1999; 354:1215-1228.
13. Shulman RG, Rothman DL. Interpreting functional imaging studies in terms of neurotransmitter cycling. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95:11993-11998.
14. Karakas HM. Information processing in the human brain: simple and complex event-related functional magnetic resonance imaging approach. In: Onaral B, İstefanopulos Y, eds. Workshop on biomedical information engineering proceedings. İstanbul: Boğaziçi University Printhouse, 2000; 141-144.
15. Price CJ, Friston KJ. Scanning patients with tasks they can perform. *Hum Brain Mapp* 1999; 8:102-108.
16. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 1999; 122:981-991.
17. Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, Hyde JS. Processing strategies for time-course data sets in functional MRI of the human brain. *Magn Reson Med* 1993; 30: 161-173.
18. Noll DC, Cohen JD. Artifacts in functional MRI using conventional scanning. Presented at the 12 th Annual Scientific Meeting of the Society of Magnetic Resonance in Medicine, New York, NY, 1993.
19. Hill DLG, Simmons A, Studholme C, Hawkes DJ, Williams SCR. Removal of stimulus correlated motion from echo planar fMRI studies. Presented at the 3rd Annual Meeting of the Society of Magnetic Resonance, Nice, France, 1995.
20. Hajnal JV, Myers R, Oatridge A, Schwieso JE, Young IR, Bydder GM. Artifacts due to stimulus correlated motion in functional imaging of the brain. *Magn Reson Med* 1994; 31:283-291.
21. Friston KJ, Williams S, Howard R, Frackowiak RSJ, Turner R. Movement-related effects in fMRI time-series. *Magn Reson Med* 1996; 35:346-355.
22. Hajnal JV, Bydder GM, Young IR. Stimulus-correlated signals in functional MR of the brain. *AJNR* 1996; 17:1011-1012.
23. Bucher SF, Seelos KC, Stehling MK, Oertel WH, Reiser M. Possibilities of technical and methodological optimization of functional magnetic resonance tomography. *Radiologe* 1995; 35:228-236.
24. Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL. The counting Stroop: an interference task specialized for functional neuroimaging-validation study with functional MRI. *Hum Brain Mapp* 1998; 6:270-282.
25. Menon RS, Luknowsky DC, Gati JS. Mental chronometry using latency-resolved functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 10902-10907.
26. Ugurbil K, Kim DS, Kim SG, Chen W, Grutter R, Hu X. Imaging neuronal activity and neurochemistry using nuclear spins and high field magnetic resonance. In: Onaral B, İstefanopulos Y, eds. Workshop on biomedical information engineering proceedings. İstanbul: Boğaziçi University Printhouse, 2000; 1-10.
27. George JS, Aine CJ, Mosher JC, et al. Mapping function in the human brain with magnetoencephalography, anatomical magnetic resonance imaging, and functional magnetic resonance imaging. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12:406-431.
28. Aine JC. A conceptual overview and critique of functional neuroimaging techniques in humans: I. MRI/fMRI and PET. *Crit Rev Neurobiol* 1995; 9:229-309.