

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA DİNLENME HALİ
FONKSİYONEL MR GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİĞE
KATKISININ GÖRÜNTÜ İŞLEME TEKNİKLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

**Hazırlayan
Şerife GENGEÇ BENLİ**

**Danışman
Doç. Dr. Semra İÇER**

Doktora Tezi

**Kasım 2018
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
BİYOMEDİKAL MÜHENDİSLİĞİ ANABİLİM DALI**

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU
OLAN ÇOCUKLARDA DİNLENME HALİ
FONKSİYONEL MR GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİĞE
KATKISININ GÖRÜNTÜ İŞLEME TEKNİKLERİ İLE
ARAŞTIRILMASI**

(Doktora Tezi)

**Hazırlayan
Şerife GENGEÇ BENLİ**

**Danışman
Doç. Dr. Semra İÇER**

**Kasım 2018
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.


Şerife G.B.

Şerife GENGEÇ BENLİ

“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Dinlenme Hali Fonksiyonel MR Görüntülemenin Kliniğe Katkısının Görüntü İşleme Teknikleri ile Araştırılması” adlı Doktora tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ne uygun olarak hazırlanmıştır.



Hazırlayan

Şerife GENGEÇ BENLİ



Danışman

Doç. Dr. Semra İÇER



Biyomedikal Mühendisliği ABD Başkanı

Prof. Dr. Mehmet Emin YÜKSEL

Doç. Dr. Semra İÇER danışmanlığında **Şerife GENGEÇ BENLİ** tarafından hazırlanan **“Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Dinlenme Hali Fonksiyonel MR Görüntülemenin Kliniğe Katkısının Görüntü İşleme Teknikleri ile Araştırılması”** adlı bu çalışma jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü **Biyomedikal Mühendisliği** Anabilim Dalında **Doktora** tezi olarak kabul edilmiştir.

23 / 11 / 2018

JÜRİ:

Danışman : Doç. Dr. Semra İÇER



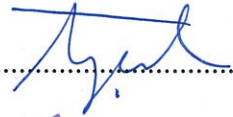
Üye : Prof. Dr. Ziya TELATAR



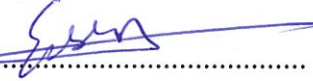
Üye : Prof. Dr. Nurhan KARABOĞA



Üye : Doç. Dr. Ayşegül GÜVEN



Üye : Dr. Öğr. Üyesi Evren DEĞİRMENÇİ


ONAY:

Bu tezin kabulü Enstitü Yönetim Kurulunun 25/12/2018 tarih ve 2018/58-06 sayılı kararı ile onaylanmıştır.



25.12.2018

Prof. Dr. Mehmet AKKURT

Enstitü Müdürü

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam süresince kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan, akademik hayatımı şekillendiren, öğrencisi olmaktan büyük onur duyduğum değerli danışman hocam Sayın Doç. Dr. Semra İÇER'e sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Tez izleme komitesinde bulunarak değerli bilgi ve görüşlerini benimle paylaşan, tez süresince önemli katkılarda bulunan Sayın Prof. Dr. Nurhan KARABOĞA'ya ve Sayın Doç. Dr. Ayşegül GÜVEN'e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışması boyunca kullandığımız veriler için tıbbi tanının konulması sürecinde, hasta ve kontrol grubunun oluşmasında katkı sağlayan Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları bölümü hocalarımızdan Sayın Dr. Öğr. Üyesi Sevgi ÖZMEN'e ve Sayın Dr. Öğr. Üyesi Esra DEMİRCİ'ye, verilerin kaydedilmesi süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi, Çocuk Radyoloji Bölümü Teknikeri Sayın İrfan KIZILÖZ'e teşekkürlerimi sunarım.

Tüm eğitim-öğretim hayatım boyunca eşsiz maddi ve manevi desteklerini ile her zaman yanımda olan sevgili annem ve babama, kardeşlerime, doktora çalışmalarımın gerçekleştirilmesi ve tez yazım sürecinde bana çalışma fırsatı tanıyan eşime ve kızıma teşekkürlerimi sunarım.

Şerife GENGEÇ BENLİ

Kasım, 2018, KAYSERİ

**DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN
ÇOCUKLARDA DİNLENME HALİ FONKSİYONEL MR
GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİĞE KATKISININ GÖRÜNTÜ İŞLEME
TEKNİKLERİ İLE ARAŞTIRILMASI**

Şerife GENGEÇ BENLİ

**Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Doktora Tezi, Kasım 2018
Danışman: Doç. Dr. Semra İÇER**

ÖZET

Vücudumuzun en karmaşık organı olan beynin çalışmasının anlaşılması üzerine yapılan çalışmalar artan bir hızla devam etmektedir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) tekniği; beynin fonksiyonlarının araştırılması amacıyla geliştirilen manyetik rezonans (MR) görüntüleme tabanlı çalışan çağımızın en popüler yöntemidir. Bu teknik beynin çalışması esnasında ihtiyaç duyduğu oksijen tüketimi bilgisi olan kan oksijen seviyesine bağlı (Blood Oxygenation Level Dependent-BOLD) sinyalin ölçülmesi esasına dayanır. BOLD sinyali beyinde oksijen tüketiminin arttığı bölgelerde küçük genlik miktarlarında artış gösterir. İnsan beyni genel vücut ağırlığımızın yaklaşık %2'sini temsil ederken, özel kognitif bir görev sürdürmediğinde bile vücudumuzun ürettiği enerjinin yaklaşık %20'sini tüketir. Araştırmacıların ilgisini çeken bu durum beynimizin bir görevle meşgul olmadığı zamanlarda bile etkili bir çalışma potansiyeline sahip olduğunun kanıtıdır. Dinlenme hali fonksiyonel MR görüntüleme (dh-fMRG) yöntemi ise beynimizin herhangi bir görev icra etmez iken oluşan BOLD sinyali temelinde beynin fonksiyonel çalışmasını inceleyen çok özel bir metottur. dh-fMRG çalışmaları beynin durağan durumu hakkında önemli bilgiler verdiği için son yılların ilgi odağı haline gelmiştir.

fMRG tekniği ile günümüzde nörolojik, psikiyatrik, bilişsel ve beyinle ilgili pek çok hastalığın ve durumun araştırılması yapılabilmektedir. Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) çocukluk çağlarında başlayan ve erişkinlikte de devam edebilen nöropsikiyatrik bir hastalıktır. DEHB oluşumu ve gelişimi beyinde pek çok fonksiyonel ağ yapısını etkileyebilen bir görüntü sergilemektedir. Bu tez çalışmasında Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi Çocuk Radyoloji Bölümü'nden elde edilen dh-fMR görüntüleri kullanılarak 9-16 yaş aralığındaki

DEHB’li çocuklarda beynin fonksiyonel olarak sağlıklılara göre değişen aktivasyon farklılıkları incelenmiştir. Fonksiyonel MR görüntüleri analizi konusunda en yaygın kullanılan tohum tabanlı analiz ile bağımsız bileşen analizi yöntemleri kullanılarak bağlantısallık farkları analiz edilmiştir. Analiz sonuçlarında grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar için istatistiki testler uygulanarak anlamlı farklar elde edilmiştir. Analiz sonuçlarına göre DEHB’li çocuklar normal gelişimli çocuklar ile karşılaştırıldığında beyinde pek çok bölge ve ağda değişikliklerin meydana geldiği görülmüştür. Genel olarak singulat, sensorimotor, varsayılan mod ağı, yüz tanıma, epizodik hafıza gibi pek çok bölgede anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Elde edilen farklar bu konudaki literatür ve klinik bilgilere destek olabilecek DEHB etiyolojisini ve gelişimini açıklamak bakımından oldukça önemli sonuçlar ortaya çıkarmıştır. Ayrıca bu tez çalışması ile fonksiyonel MR görüntüleri ve analizi konusunda ciddi bir tecrübeye ulaşılarak bu ve başka konularda yapılabilecek yeni çalışmalar için zemin oluşturulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Dinlenim durumu fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme, Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, Fonksiyonel bağlantısallık, Dinlenme hali ağları.

**RESEARCH OF CLINICAL CONTRIBUTION OF RESTING STATE
FUNCTIONAL MR IMAGING IN CHILDREN WITH ATTENTION DEFICIT
HYPERACTIVITY DISORDER USING IMAGE PROCESSING TECHNIQUES**

Şerife GENGEÇ BENLİ

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

PhD Thesis, November 2018

Supervisor: Assoc. Prof. Dr. Semra İÇER

ABSTRACT

Studies on understanding the brain, the most complex organ of our body, have acceleratngly grown. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) technique is one of the most popular methods of our age, being developed in order to investigate brain functions based on magnetic resonance (MR). This technique is based on measuring the blood oxygenation level dependent (BOLD) signal, which is an information on the oxygen consumption needed during brain activity. The BOLD signal increases in little magnitudes in brain regions with increased oxygen consumption. While the human brain represents approximately 2% of the general body weight, it consumes about 20% of the energy produced by our body, even when not performing a special cognitive task. Exciting the attention of investigators, this is a proof that our brain possesses an effective working potential, even when not performing a task. The resting state functional MR imaging (rs-fMRI) method is a special procedure that evaluates the functional working of the brain based on the BOLD signal while the brain is not performing any task. rs-fMRI studies are one of the most popular foci of attention, since they provide significant information on the resting state of the brain.

Today, the fMRI allows to study many neurologic, psychiatric and brain-related diseases and conditions. Attention deficit and hiperactivity disorder (ADHD) is a neuropsychiatric disease that may begin in childhood and continue in adulthood. ADHD formation and development may present with a manifestation affecting many functional networks in the brain. In this thesis study, changing functional activation differences in children with ADHD aged between 9 and 16 years compared to healthy individuals are evaluated using rs-fMR images obtained from the Department of Pediatric Radiology at the Erciyes University Mustafa Eraslan and Fevzi Mercan Children's Hospital. Connectivity differences were analysed using seed-based analysis and independent

component analysis methods, which are the most common methods used in functional MR image analysis. In the results of the analysis, statistical tests were performed for intragroup and intergroup comparisons, and significant differences were found. According to the analysis results, many alterations in regions and networks of the brain were observed in children with ADHD compared to children with normal development. In general, significant changes were seen in numerous regions, including cingulate, sensorymotor, default mode network, face recognition, and episodic memory. The obtained differences have revealed considerable results in terms of explaining the etiology and development of ADHD, supporting the literature and clinical knowledge on this topic. Moreover, a serious experience was gained in functional MR imaging and its analysis with this thesis study, providing basis for further studies in this topic and other topics.

Keywords: Resting state functional magnetic resonance imaging, Attention deficit hyperactivity disorder, Functional connectivity, Resting state networks.

İÇİNDEKİLER

DİKKAT EKSİKLİĞİ VE HİPERAKTİVİTE BOZUKLUĞU OLAN ÇOCUKLARDA DİNLENME HALİ FONKSİYONEL MR GÖRÜNTÜLEMENİN KLİNİĞE KATKISININ GÖRÜNTÜ İŞLEME TEKNİKLERİ İLE ARAŞTIRILMASI

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK	i
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	i
KABUL ONAY	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xiii
TABLOLAR LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xv
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Beyin Bölümleri ve Fonksiyonları	4
1.2. Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme	6
1.3. Beynin Nöral Aktivitesinden Fonksiyonel Bağlantısallığına Geçiş	8
1.4. fMRG Görüntüleme Yöntemleri	10
1.4.1. Dinlenme Durumu Fonksiyonel Görüntüleme	10
1.4.1.1. Dinlenen Beyni İncelemenin Önemi.....	11
1.4.1.2. dh-fMRG Sinyal Özellikleri.....	12
1.4.2. Görev Tabanlı Fonksiyonel Görüntüleme	13
1.4.2.1. Blok ve Olay İlişkili Tasarımlar	14

1.5. Fonksiyonel Beyin Haritalama Yöntemleri	15
1.6. fMRG Analiz Yöntemleri	16
1.6.1. Graf Metodu	17
1.6.1.1. Düzüm Derecesi	18
1.6.1.2. Small-World Ağı	19
1.6.1.3. Verimlilik.....	19
1.6.1.4. Düzüm Merkezliliği.....	19
1.6.1.5. Modülerite.....	20
1.6.1.6. Hiyerarşi	20
1.6.2. Çok Değişkenli Model Analizi.....	20
1.6.3. Kümeleme Algoritmaları	22
1.6.3.1. Benzerlik.....	22
1.6.3.2. Kümeleme Teknikleri.....	23
1.7. Fonksiyonel MR Çekim Tekniği.....	24
1.8. Anatomik Görüntüleme.....	25
1.9. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu.....	25
1.9.1. DSM-IV Ölçeği ve Conners Ölçeği	27
1.9.2. DEHB Tedavisi	28
1.9.2.1. Farmakoterapi	28
1.9.2.2. Amfetamin	28
1.9.2.3. Psikososyal Yaklaşımlar.....	29

2. BÖLÜM

LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Çeşitli Görüntüleme Teknikleri ile Gerçekleştirilen DEHB Çalışmaları	30
--	-----------

3. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

3.1. Materyal.....	44
---------------------------	-----------

3.1.1. Veri Seti	44
3.1.2. Fonksiyonel Görüntülerin Elde Edilmesi.....	45
3.1.3. Anatomik Görüntülerin Elde Edilmesi	45
3.2. Önışleme Aşamaları.....	46
3.2.1. Hareket Artefaktlarının Düzeltilmesi.....	47
3.2.2. Fonksiyonel ve Anatomik Veri Setlerinin Bağdaştırılması	50
3.2.3. Uzaysal Normalizasyon	51
3.2.4. Uzaysal Yumuşatma	51
3.3. Görüntü (Veri) İşleme	53
3.3.1. Genelleştirilmiş Lineer Model.....	53
3.3.1.1. Tasarım Matrisi	54
3.3.1.2. Kontrastlar	54
3.3.2. Tohum Tabanlı Korelasyon Analizi	55
3.3.2.1. ROI Zaman Serileri.....	57
3.3.2.2. Bileşen Tabanlı Gürültü Düzeltme Yöntemi.....	58
3.3.2.3. Lineer Fonksiyonel Bağlantısallık MRG Ölçümleri.....	60
3.3.2.4. İkinci Seviye Analizi	61
3.3.2.5. SCA'nın avantaj ve dezavantajları	63
3.3.3. Bağımsız Bileşen Analizi	63
3.3.3.1. Uzaysal ve Zamansal ICA	67
3.3.3.2. Grup ICA Ayrıştırması	68
3.3.3.3. ICA Algoritmaları	69
3.3.3.4. ICA'nın Avantaj ve Dezavantajları	71
3.3.4. Dinlenim Hali Ağları	72
3.3.5. Güç Spektral Yoğunluğu	75

4. BÖLÜM

BULGULAR.....	77
---------------	----

5. BÖLÜM

SONUÇLAR ve TARTIŞMA

5.1. DEHB-Varsayılan Mod Ağı	121
5.2. DEHB-Sensorimotor Alanlar	124
5.3. DEHB-Yüz Duygu Tanıma.....	126
5.4. DEHB-Epizodik Hafıza	127
5.5. DEHB-Somatosensori Alanlar	128
5.6. DEHB-Singulat Korteks	129
5.7. DEHB-DMN Bölgeleri	130
5.8. DEHB-Koku Bilgisi.....	131
5.9. DEHB-Dinlenme Hali Beyin Ağları.....	132
KAYNAKLAR	140
EKLER.....	167
EK1: Yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği	167
EK2: Conners öğretmen derecelendirme ölçeği	170
EK3: Conners anne-baba derecelendirme ölçeği	171
EK4: Broadmann alanlar listesi.....	173
ÖZGEÇMİS.....	174

KISALTMALAR

ALFF	: Düşük Frekans Dalgalanmalarının Genliği
BA	: Broadmann Alan
BOLD	: Kan Oksijenasyonu Seviye Bağımlı
CMRO₂	: Oksijen Serebral Metabolizma Hızı
dACC	: Dorsal Anterior Singulat Korteks
DEHB	: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu
dh-fMRG	: Dinlenme Hali Manyetik Rezonans Görüntüleme
DMN	: Varsayılan Mod Ağı
DTG	: Difüzyon Tensör Görüntüleme
EPI	: Eko Planar Görüntüleme
FA	: Fraksiyonel Anizotropi
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FNC	: Fonksiyonel Ağ Bağlantısallığı
GE	: Gradyent Eko
GLM	: Genel Lineer Model
ICA	: Bağımsız Bileşen Analizi
IPL	: Inferior Parietal Lob
MNI	: Montreal Nöroloji Enstitüsü
MPFC	: Medial Prefrontal Korteks
MR	: Manyetik Rezonans
MVPA	: Çok Değişkenli Model Analizi
OEF	: Oksijen Ekstraksiyon Fraksiyonu
PCC	: Posterior Singulat Korteks
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
rCBF	: Bölgesel Serebral Kan Akışı
ReHo	: Bölgesel Homojenite
ROI	: İlgilenilen Bölge
SCA	: Tohum Tabanlı Analiz
SNR	: İşaret Gürültü Oranı
SPECT	: Tekli Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografisi
TB	: Tohum Bölgesi

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1. DEHB-SPECT çalışmaları	32
Tablo 2.2. DEHB-PET çalışmaları	34
Tablo 2.3. DEHB-DTG çalışmaları	35
Tablo 2.4. DEHB-Yapısal MRG çalışmaları	37
Tablo 2.5. DEHB-fMRG: Görev tabanlı çalışmalar	39
Tablo 2.6. DEHB-(dh-fMRG): ReHo ve ALFF metodu ile gerçekleştirilen çalışmalar	40
Tablo 2.7. DEHB-(dh-fMRG): Tohum tabanlı çalışmalar	42
Tablo 2.8. DEHB-(dh-fMRG): ICA tekniği ile gerçekleştirilen çalışmalar	43
Tablo 3.1. Veri seti demografik bilgileri	45
Tablo 3.2. Fonksiyonel bağlantısallığın lineer ölçümleri	61
Tablo 4.1. 10K10D: DMN bölgeleri sırasıyla tohum bölgesi olarak seçildiğinde DEHB ve Kontrol grubu için aktivasyon sonuçları	78
Tablo 4.2. 10K10D: DMN'yi oluşturan her bir bilateral broadmann alan sırayla tohum bölgesi olarak seçildiğinde fonksiyonel aktivasyon sonuçları	79
Tablo 4.3. 10K10D: DMN bölgeleri tohum olarak seçildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık	83
Tablo 4.4. 15K15D: Tohum tabanlı analiz sonuçları (Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol)	88
Tablo 4.5. 15K15D: DEHB>Kontrol; Tüm beyin için ROI-ROI analiz sonuçları	93
Tablo 4.6. 20K20D: Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol tohum-voksel analiz sonuçları	98
Tablo 4.7. 20K20D: Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol ROI-ROI sonuçları	103
Tablo 4.8. 20K20D: Grup karşılaştırmaları arasındaki dinlenme durum ağ faklılıkları (Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol)	107
Tablo 4.9. 20K20D: Kontrol grubu için ortalama FNC korelasyon değerleri	117
Tablo 4.10. 20K20D: DEHB grubu için ortalama FNC korelasyon değerleri	118
Tablo 4.11. RSN'leri oluşturan her IC için en yüksek pozitif ve en yüksek negatif korelasyon gösteren IC'ler	119

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	Brodmann alanların kortikal haritaları ve fonksiyonel dağılımı	6
Şekil 1.2.	fMRG'de nöral aktivasyona bağlı BOLD yanıtının fizyolojik mekanizması	7
Şekil 1.3.	(a) BOLD sinyalinin oluşum mekanizması (b) yanıt fonksiyonunun standart formu	9
Şekil 1.4.	Görev tabanlı yaklaşımlar (a) Blok tasarım, ve (b) Olay ilişkili tasarım	15
Şekil 1.5.	Fonksiyonel beyin haritalama tekniklerinin karşılaştırması.....	16
Şekil 3.1.	Fonksiyonel ve anatomik MR görüntü elde edinimi.....	46
Şekil 3.2.	Kontrol grubundaki bir çocuğa ait yeniden hizalama sonucu parametre büyüklükleri.	49
Şekil 3.3.	fMRG'de önışlem aşamaları.....	52
Şekil 3.4.	Tek denek üzerindeki tohum tabanlı korelasyon sonuçları.....	56
Şekil 3.5.	ICA'nın matris cebir betimlemesi.....	64
Şekil 3.6.	Tek kişi ICA'dan gelen gürültü ve sinyal bileşen örnekleri: (a) Hareket gürültü bileşeni; (b) CSF gürültü bileşeni; (c) Motor sinyali bileşeni (d) DMN sinyali bileşeni.....	66
Şekil 3.7.	Grup seviyesinde bağımsız bileşenlere ayırma modeli.....	68
Şekil 3.8.	Varsayılan mod ağı tohum bölgeleri: (a) MPFC bölgesi, (b) sağ IPL, (c) sol IPL, (d) PCC.....	73
Şekil 3.9.	Yaygın dinlenme durum ağları	74
Şekil 4.1.	10K10D: PCC tohum bölgesi olarak seçildiğinde fonksiyonel bağlantısallık haritaları (a) Kontrol grubu, (b) DEHB grubu.....	79
Şekil 4.2.	10K10D: PCC tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları. (a) Kırmızı: Kontrol> DEHB ve Mavi; DEHB> Kontrol (b) 3 boyutlu yüzey görüntüsü	81
Şekil 4.3.	Sol angular girus (BA 39L) tohum olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları. (a) Kırmızı: Kontrol>DEHB ve Mavi; DEHB> kontrol (b) 3 boyutlu yüzey görüntüsü.....	81

Şekil 4.4. 15K15D: Kontrol>DEHB bağlantısallık sonuçları	85
Şekil 4.5. 15K15D: BA (21R, 22R ve 23R) tohum bölge iken DEHB>Kontrol bölgeleri, aynı bölgelerin yüzey görüntüleri	86
Şekil 4.6. 15K15D: Tablo 4.4'te verilen DEHB>Kontrol bağlantısı sonuçlarının diğer tohum bölgelerine ait 3 boyutlu yüzey görüntüleri.....	87
Şekil 4.7. 15K15D: DEHB>Kontrol; Tüm beyin için ROI-ROI analiz sonuçları	92
Şekil 4.8. 20K20D: Parahipokampal korteks tohum iken DEHB>Kontrol analiz sonucu.....	94
Şekil 4.9. 20K20D: Epizodik hafıza bölgeleri DEHB>Kontrol ve Kontrol>DEHB analiz sonuçları	95
Şekil 4.10. 20K20D: Somatosensori bölgeleri DEHB>Kontrol analiz sonuçları	95
Şekil 4.11. 20K20D: Singulat bölgeleri DEHB>Kontrol analiz sonuçları.....	96
Şekil 4.12. 20K20D: DMN bölgeleri DEHB>Kontrol analiz sonuçları.....	97
Şekil 4.13. 20K20D: Ağlar DEHB>Kontrol analiz sonuçları	97
Şekil 4.14. 20K20D: DEHB>Kontrol, TB: Ventral posterior singulat korteks (BA 23L)	102
Şekil 4.15. 20K20D: DEHB>Kontrol, TB: Sağ dil ağı	102
Şekil 4.16. 20K20D: Grup ICA dinlenme durumu ağları (A) Varsayılan mod ağı (B) Görsel ağlar, (C) Bazal ganglion ağı, (D) Serebellum ağı (E) Sensorimotor ağları (F) Temporal ağ, (G) Dikkat ağları, (H) Frontal ağ. (I) Merkezi yürütücü ağları	106
Şekil 4.17. 20K20D: Kontrol ve DEHB grupları arasında dinlenme durum ağlarında bağlantısallık farklılıkları Mavi renk: DEHB grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler, Sarı: Kontrol grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler.....	114
Şekil 4.18. 20K20D: DMN ve görsel ağa ait güç spektral yoğunluğu	115
Şekil 4.19. 20K20D: FNC korelasyon haritası.....	116

GİRİŞ

Beynin yapısının ve fonksiyonunun araştırılmasındaki yöntemlerin geliştirilmesi, tıbbi araştırmalarda ıgır aan noktalardan biridir. Son yıllarda psikiyatrik bozukluklarda rol oynayan ve mental olgularla ilişkili olan beyin mekanizmalarının ve patofizyolojisinin araştırılması amacıyla yapılan beyin görüntüleme çalışmaları çoğalmıştır. Her birinin avantajları ve dezavantajları olan ve incelenen farklı araştırma tiplerine yanıt veren çeşitli teknikler mevcuttur.

Beynin anatomik ve fizyolojik görüntülenmesinde günümüzde rutin olarak kullanılan pek çok teknik mevcuttur. Bu tekniklerden çözünürlüğü en yüksek olan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) temelli çalışan modaliteler (Difüzyon MR, perfüzyon MR, difüzyon tensör MR, fonksiyonel MR) beynin hem yapısal hem de fonksiyonel unsurları hakkında bilgi sağlamaktadır. Bununla birlikte pozitron emisyon tomografisi (PET) ve tekli foton emisyon bilgisayarlı tomografisi (SPECT) beyindeki fonksiyonellik hakkında radyofarmasotik madde tutulumu ve bölgesel serebral kan akımının gösterilmesi ile bilgi verir. Bu tez çalışmasında dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) olan çocuklarda beyin bölgelerinin fonksiyonel bağlantısallığını ve dinlenme durum ağlarını incelemek için son yıllarda artan bir önemle araştırılan fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) tekniği kullanılmıştır.

DEHB, dikkatsizlik, dürtüsellik, aşırı hareketlilik ile karakterize edilen çocukluk çağında başlayıp yetişkinlikte de devam edebilen nörogelişimsel bir hastalıktır. DEHB zerine yapılan fMRG çalışmalarının çoğu çeşitli kognitif görevlerin performansı sırasında grup durumunun beyin fonksiyonlarını nasıl değiştirdiğini incelemeyi hedefleyen göreve dayalı bir yaklaşımı takip etmiştir. Bu yaklaşım DEHB semptomları veya tedavisi ile ilişkili olma olasılığı olan veya bozulan spesifik kognitif süreçleri izole etmek için tasarlanmıştır. Fakat son zamanlarda dinlenme haline odaklanan alternatif bir yaklaşıma ilgi yeniden ortaya çıkmaktadır. Buradaki dinlenme durumu gözlerini kapatıp

ve herhangi kognitif bir görev yapmaması istendiği görevsiz bir yaklaşımı belirtmek için kullanılmaktadır çünkü beynin asla dinlenmediği ifade edilmektedir [1, 2].

Bu tez çalışmasında DEHB'li çocuklarda beyin metabolizmasında meydana gelen değişikliklerin dh-fMRG tekniği ile belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu kapsamda 9-16 yaş aralığında, sağ elini kullanan çocuklar, çocuk psikiyatri tarafından kontrolleri yapıldıktan sonra ilk defa DEHB tanısı konulan çocuklar ile ve normal gelişimli çocukların (DEHB ve kontrol grubu) Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi Çocuk Radyoloji bölümünde fonksiyonel ve anatomik MR görüntüleri kaydedilmiştir. Fonksiyonel MR görüntülerini kaydedilmesi oldukça hassas ve zahmetli süreç gerektirmesine rağmen tez çalışması boyunca toplam kullanılabilir özellikte sahip 20 sağlıklı, 20 DEHB verisi elde edilmiştir. Bu verilerin elde edilme süreci içerisinde oluşturulan farklı sayıdaki DEHB ve kontrol grupları ile tohum-voksel, ROI-ROI ve bağımsız bileşen temelli yaklaşımlar ile görüntüler analiz edilmiştir.

Elde edilen istatistikî sonuçların birbiriyle karşılaştırılması ile DEHB ve kontrol gruplarında açığa çıkarılan fonksiyonel bağlantısallık farklılıkları bu konudaki klinik ve literatüre katkı sağlayacak değerli sonuçlar içermektedir.

Tezin Amacı ve Katkıları

DEHB'li çocukların beyin metabolizmasında meydana gelen değişiklikleri fonksiyonel olarak saptayabilmek için bu tez çalışmasında;

- i.) Fonksiyonel MR ile elde edilen fonksiyonel beyin görüntüleri incelenmiştir.
- ii.) İlk olarak tohum ve ROI tabanlı yaklaşımlarla tüm beyin bölgelerinin analizinin gerçekleştirilmesiyle kontrol grubuna göre DEHB grubunda değişikliklerin olduğu bölgeler bulunmuştur. Değişikliğin olduğu bölgelere ait bulgular DEHB'in etiyolojisini anlamaya katkı sağlamaktadır.
- iii.) İkincil olarak bağımsız bileşen yaklaşımı kullanılarak dinlenme hali ağlarında meydana gelen değişikliklerin tespit edilmesi üzerinde durulmuştur. Birinci ve ikinci seviye analizleri yapılmıştır.
- iv.) DEHB'de bulunan dinlenme hali ağlarının birbiriyle olan fonksiyonel bağlantısallığı ve kontrol grubuna göre durumu istatistikî olarak incelenmiştir.

Tezin Organizasyonu

Birinci bölümde beyin bölgeleri, fMRG, dh-fMRG, fMRG analiz yöntemleri, fonksiyonel ve anatomik MR görüntü elde edimleriyle DEHB tanı teşhis ve tedavisi hakkında bilgiler verilmektedir.

İkinci bölümde fonksiyonel görüntüleme teknikleri ve anatomik MR görüntüleme teknikleri ile gerçekleştirilen DEHB çalışmalarının literatür özeti verilmektedir. DEHB'li çocuklarla gerçekleştirilen SPECT, PET, difüzyon tensor görüntüleme (DTG), yapısal ve fonksiyonel MRG ile gerçekleştirilen görev tabanlı ve dinlenme hali çalışmaları tablolar ile sunulmaktadır. Üçüncü bölümde fonksiyonel görüntülerin ön işleme, tez çalışması kapsamında uygulanan tohum tabanlı yaklaşım ve bağımsız bileşen analizi üzerinde durulmaktadır. Ayrıca dinlenme hali ağları hakkında bilgiler verilmiştir. Tez kapsamında kullanılan verilerin edinimi ve demografik bilgileri hakkında bilgi verilmektedir.

Dördüncü bölümde DEHB ve kontrol grubuna ait verilerin edinimiyle zamanla artan sayılarla yeni gruplar oluşturularak analizler gerçekleştirilmiş ve elde edilen bulgular sunulmuştur.

Beşinci bölümde ise elde edilen bulguların DEHB'le ilişkilendirilip sınıflandırılarak tartışılmasına yer verilmiştir.

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER

1.1. Beyin Bölümleri ve Fonksiyonları

İnsan beyni, merkezi sinir sisteminin merkez komutası olarak görev yapmakta ve yaklaşık olarak toplam vücut ağırlığının yalnızca %2'sini oluşturmasına rağmen bu enerjinin yüzde 20'sini tüketmektedir. Beyin temelde serebrum, beyincik ve beyin sapından oluşmaktadır. Fonksiyonel bağlantısallığın iyi analiz edilebilmesi için öncelikle beynin temel yapısının anlaşılması gerekmektedir.

Serebrum embriyolojik olarak telesefalondan türemiş olmakla birlikte beynin en büyük kısmıdır. Beyin sapının üstünde kafatasının ön ve orta kranyal fossalarında yer alır. Serebrum, sağ ve sol olarak boylamsal fissür ile ayrılmış iki yarım küreden oluşur. Anatomik olarak aynı formda olan bu iki yarım küre frontal lob, parietal lob, oksipital lob ve temporal lob olmak üzere dört loba ayrılmıştır. Frontal ve parietal loblar merkezi sulkus ile, temporal lob lateral fissür ile ayrılır. Korpus kollusum ise sol ve sağ hemisferlere katılır. Hemisferlerin dış yüzeyleri, miyelinsiz aksonların olduğu nöronlar içerirken, daha merkezi bölgeler miyelinli aksonları içerir. Miyelin kılıfın varlığı bu bölgelere dış yüzeyin gri maddesine karşı olarak beyaz bir görünüm verir ve beyaz madde olarak adlandırılır. Bütün beyin, fiziksel şoklarda bir yastık gibi davranan beyin omurilik sıvısı adı verilen akışkan bir sıvı ile çevrilidir. Şekil 1.1'de Brodmann alanların yerleşimi ve ilişkili olduğu beyin fonksiyonları verilmektedir.

Frontal lob beynin ön kısmıdır. Planlama, örgütleme, problem çözme, seçici dikkat niteliği ile davranış ve duyguların dahil olduğu çeşitli yüksek bilişsel işlevler ile ilgilenmektedir.

Oksipital lob görsel bilgileri işleyen beynin arkasındaki bölgedir. Ayrıca, şekillerin ve renklerin görsel tanınmasına yardımcı olan ilişkili alanları içerir.

Parietal lob beynin iki parietal lobundan biri beynin üst kısmında frontal lobun arkasında yer alır. Vücudun çeşitli bölgelerinden gelen duyu bilgisinin birleştirilmesinde, nesnelerin manipülasyonunda, sayılar ve onların ilişkilerinin bilgisinde önemli rol oynar. Ayrıca parietal lobun bazı kısımları görsel mekansal işleme ile ilgilidir.

Temporal lob beynin her bir tarafında kulakların seviyesinde olmak üzere iki temporal lob bulunur. İşitme sürecinde yer alır, hem konuşma hem de görmedeki sözdizimsel işlemlerde önemlidir. Uzun süreli hafıza oluşumunda rol oynar. Ayrıca yeni bilgileri sınıflandırmaya yardımcı olmakla birlikte ve kısa süreli hafızadan sorumlu oldukları düşünülmektedir.

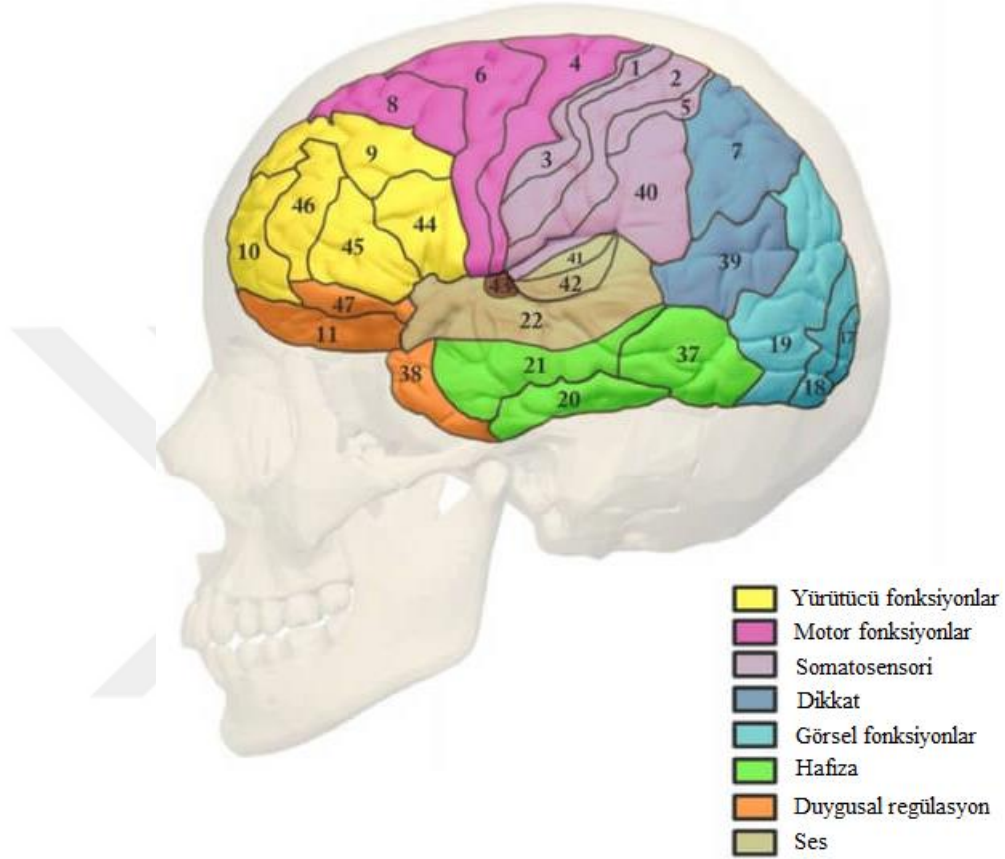
Beyin sapı beyin ile omuriliği birbirine bağlayan beynin alt uzantısıdır. Beyin sapında bulunan nörolojik fonksiyonlar, hayatta kalma (nefes alma, sindirim, nabız, kan basıncı) ve uyarılma (uyanık ve alarma geçirme) için gerekli olanları içerir. Beyin sapı tüm fiber yolların periferik sinir ve omurilikten beynin en yüksek bölgelerine yukarı ve aşağı geçmesi için bir yoldur.

Beyincik beynin arka kısmında yer alan denge ve kas koordinasyonuna yardımcı olan beynin bölümüdür.

Bazal ganglion sadece motor sekanslama, motor beceriler ve kompleks işlerde değil, ayrıca daha üst seviye bilişsel fonksiyonların modülasyonu, duygudurum düzenlemesi, farklı bilgi tiplerini işlemeyi ve entegre etmeyi gerektiren nonmotor kompleks davranışlarda da görev alır.

Broadmann tarafından beyin korteksinin farklı histolojik segmentasyonunun 1909 yılında ilk defa sistematik olarak tanımlanmasıyla, araştırmaların odak noktası tek beyin bölgeleriyle ilişkili fonksiyonları incelemek ve tanımlamak olmuştur. Bununla birlikte, hem klinik hem de modern görüntüleme çalışmaları, karmaşık beyin işlevlerinin bir ağ etkileşiminin sonucu olduğunu göstermiştir. Kortikal alanlar kortekste gri maddeyi oluşturan nöronların birleşimidir. Kortikal alanlar birbirinden hücre tipi dağılımları ve

bağlantısallık gibi anatomik ölçüklere dayanarak ancak çoğunlukla da belirli bir işleve bağlı nöronal aktivitenin eşzamanlı değişimine dayanarak ayrılabilirler. Serebral korteks sitolojik karakteristiği temel alan 52 ayrı bölge olarak tanımlanmıştır [3].



Şekil 1.1. Brodmann alanların kortikal haritaları ve fonksiyonel dağılımı

1.2. Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme

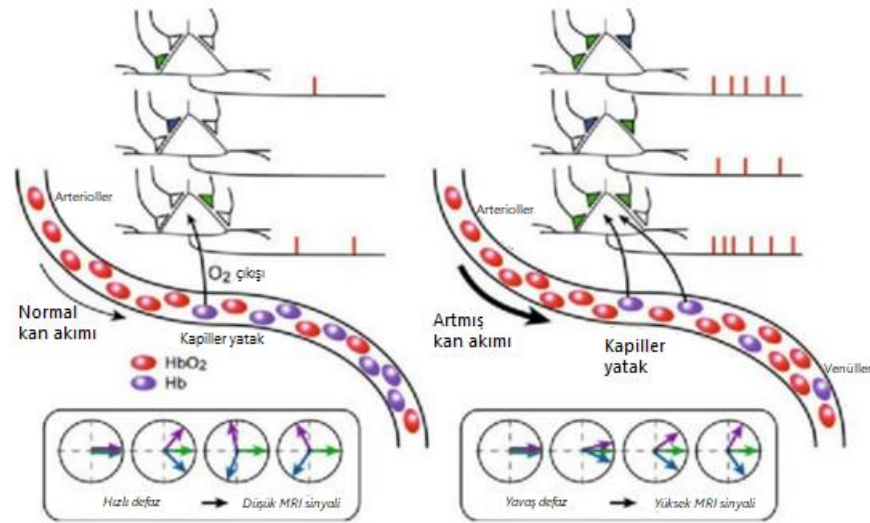
fMRG hem sağlıklı hem de hastalığı olan insanlarda standart çalışan beyin aktivasyon modellerini haritalamada kullanılan bir araç haline gelmiştir. Sinirbilim, psikoloji, psikiyatri, radyoloji, matematik, fizik ve mühendislik bilimini kapsamakla birlikte disiplinler arası bir alandır. Teknikler, usuller ve anlayışımızdaki gelişmeler bu alanda hızlı bir şekilde artmaktadır.

PET kan akımı ve enerji metabolizması değişikliklerini ölçerek, yüksek mekansal çözünürlükle insan beyinde aktivasyonun haritalama desenlerini göstermede ilk teknolojiyi sağlamıştır. Son zamanlarda ise fMRG esasen BOLD etki olarak

adlandırılan bir olguya dayanan, fonksiyonel beyin görüntüleme alanına egemen olmuştur. Bu etki iki farklı olguya dayandırılmaktadır.

İlk olgu, kırmızı kan hücreleri içerisindeki hemoglobin molekülü oksijen taşır, oksijenin dokularda tüketimi ise paramanyetik etkisi bulunan deoksihemoglobini oluşturur. Böylece manyetik etki değişmiş olur. Bu olgu tek başına biyofiziksel açıdan ilginç olmakla birlikte, ikinci fizyolojik bir olguyla kombine edildiğinde durumu açıklamaktadır. İkinci fizyolojik olgu ise bir beyin bölgesi aktif olduğunda, kan akışı oksijen serebral metabolizma hızından (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen-CMRO₂) çok daha fazla artar. Görünüşte venöz kanın daha fazla oksijenlenmesi (CMRO₂'deki artışa rağmen) olsa da, kan akışı daha fazla arttığı için oksijen ekstraksiyon fraksiyonunun (OEF) azalmasına neden olur. Birlikte ele alındığında bu iki olgu artan sinir aktivitesi sırasında OEF'nin azalmasına bağlı olarak MR sinyalindeki yerel bir artış BOLD etkisini üretir [4]. Şekil 1.2 ile BOLD sinyalinin fizyolojik mekanizması verilmektedir.

Beynin dinlenme halinde veya bir görev halinde farklı bölgeleri aktiftir ve aktif olan bu bölgeler diğer bölgelere göre daha çok oksijene ihtiyaç duyar. Bu oksijen ihtiyacı, aktif olan bölgelere daha çok kan akımının ve kan miktarının gitmesiyle karşılanır. Bu sayede beynin aktif bölgelerindeki deoksihemoglobin artışı sinyal değişikliklerine neden olarak beynin fonksiyonel haritalamasına imkan sağlar [4].



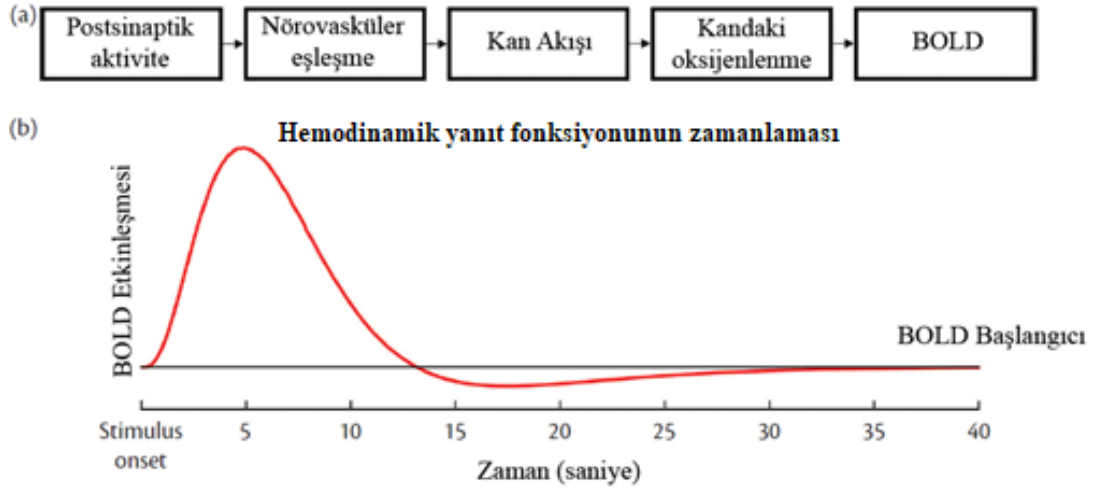
Şekil 1.2. fMRG'de nöral aktivasyona bağlı BOLD yanıtının fizyolojik mekanizması [5]

İnsan beyni genel vücut ağırlığımızın yaklaşık %2'sini temsil eder, yine de özel kognitif bir görev sürdürmediğinde bile vücudumuzun ürettiği enerjinin yaklaşık %20'sini tüketir. Bu bilgi yıllardır araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Bariz bir şekilde hiçbir şey yapmadığımız esnada beynimiz ne yapıyor? Bu içkin aktivitenin kognisyon, kişilik, hastalık ve bilinç ile ilişkisi nedir? Dış uyaranlara cevaben ortaya çıkan ekstrensek aktiviteye karşın içkin aktiviteye olan ilgi yıllar boyunca gitgide artmıştır, ve fMRG'deki gelişmelerle beraber dinlenme esnasındaki beynin aktivite seviyesini araştırmak, 'dh-fMRG' başlı başına bir araştırma konusu olmuştur [6].

1.3. Beynin Nöral Aktivitesinden Fonksiyonel Bağlantısallığına Geçiş

Nörogörüntüleme alanında beynin nasıl çalıştığı ile ilgili bilgi veren genel olarak iki bağlantılı olgu vardır. Bunlardan birincisi beynin spesifik bölgelerine fonksiyonlar atayan lokalizasyondur. Pek çok araştırmacı davranışın özel bir durumuna yanıt ile aktive olan beynin özelleşen bölgelerini fonksiyonel olarak lokalize etmek için MR cihazında uygulanan dikkatlice tasarlanmış davranışsal görevleri kullanmaktadır. Bu görevler arasında başlangıç koşulları da dahil tipik olarak çoklu farklı koşullar bulunmaktadır ve görevle indüklenen aktivasyon ile farklı koşullar arasındaki BOLD sinyali karşılaştırılarak ölçülür ve lokalize edilir. İkinci genel olgu beyin bölgelerinin birbiriyle iletişime geçtiği ve bilginin bir beyin bölgesinden bir sonrakine aktarıldığı yolu incelemektir. Bağlantısallığı araştırmak için BOLD sinyalleri ile farklı beyin bölgelerindeki benzerlik ölçülür, eğer sinyaller benzerse bölgelerin bir bölgeden başka bir bölgeye bilgi aktardığı (bağlantısallık) olasıdır. Bağlantısallığı araştırmak için çoğunlukla kişiye spesifik kognitif istekler iletilmediğinde yani dinlenme hali taramalarında sinyaldeki spontan dalgalanmalara bakılmaktadır. Spontan dalgaları kullanarak herhangi bir görevle bozulmaya uğramadığında bölgeler arasındaki benzerlik araştırılabilir. Dolayısıyla dh-fMRG beyin bağlantısallığını incelemek için değerli bir yol haline gelmiştir. Şekil 1.3 fMRG ile beyinden ölçülen nöronal ve makroskobik seviyede fizyolojik süreçlerin nasıl bir ilişkide olduğunu özetlemektedir. Mikroskobik seviyede bir nöron, denritler üzerinden girdi alıp aksonlar üzerinden diğer hücrelere aksiyon potansiyeli ileten bir hücre gövdesinden oluşur. Bu mikroskobik süreçler sırasıyla nöral aktivitenin oksijen ihtiyacından fazlasını karşılar, bu da kan oksijenasyonunda lokal bir artışa yol açar. fMRG'nin bu artışı ölçmesi çok değerlidir çünkü bu ölçüm nöronal aktivitenin sekonder ve indirekt bir ölçümüdür. fMRG ile

ölçülen nöral aktivitenin hemodinamik yanıtı nöral aktivitenin başlangıcından sonra yaklaşık 5-6 saniyede ancak pik seviyesine ulaşan göreceli olarak yavaş bir süreçtir. Eş zamanlı fMRG ve elektrofizyolojik kaydı kullanan önceki araştırmalar dinlenme hali BOLD verilerindeki spontan dalgalanmalar ve lokal alan potansiyelindeki yavaş dalgalanmalar arasında güçlü bir bağlantı göstermiştir.



Şekil 1.3. (a) BOLD sinyalinin oluşum mekanizması (b) yanıt fonksiyonunun standart formu [6]

Fonksiyonel bağlantısallık tipik olarak beynin farklı bölümlerinin nörofizyolojik ölçümleri arasında gözlemlenen geçici korelasyon olarak tanımlanabilmektedir. dh-fMRG'de ise fonksiyonel bağlantısallığın beynin farklı iki bölgesinden elde edilen BOLD sinyalleri arasındaki ilişki hakkında bilgi vermektedir. İki bölgeye ait BOLD sinyalleri zamanla benzerlikler gösterirse, fonksiyonel olarak bağlantılıdır. Zamandaki bu benzerlikleri araştırmak için farklı yöntemler mevcuttur. İki sinyal arasındaki benzerliği incelemenin en basit yolu Pearson korelasyon faktörünü kullanarak zaman serileri korelasyonlarına bakmaktır. Korelasyon -1 (mükemmel negatif korelasyon) ile +1 (mükemmel pozitif korelasyon) değer aralığındadır, ve 0 ortalama olarak iki sinyal arasında bir ilişki olmadığına işaret eder. Sürekli ve güvenilir bir şekilde dh-fMRG verilerinde bulunabilen fonksiyonel olarak bağlantılı bölgeler dh-fMRG incelemesinin temelini oluşturmaktadır. Sinyaller arasındaki geçici benzerliği temsil eden fonksiyonel bağlantısallığı araştırırken ortaya çıkan boyutsal paternler çoğunlukla bu çalışmaların birincil ilgi odağıdır. Bağlantısallığı incelerken anatomik, fonksiyonel ve efektif olarak birbirlerinden ayırt etmek mümkündür. Fonksiyonel bağlantısallık iki bölge arasındaki

ilişkiyi tanımlarken tipik olarak nedenselliği yani bir bölgenin sinyalinin ikinci bir bölgeye yönelmesinden sorumlu olan durumu tarif etmek için kullanılmamaktadır. Yönlendirilmiş bağlantısallık tipi efektif bağlantısallık olarak tarif edilmekle birlikte yönlülük ve nedenselliğin fMRG verilerinde incelenmesi ilgi çekici araştırma alanıdır. aksanal beyaz cevher yolağında olduğu gibi fonksiyonel bağlantısallık iki beyin bölgesi arasındaki direkt fiziksel bağlantı olarak yorumlanabilmekle birlikte bu anatomik bağlantısallık tipi tek başına fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarından çıkarılamamaktadır. Fonksiyonel bağlantısallığı incelemek için farklı metodolojik yaklaşımlar mevcuttur. Bu analiz yaklaşımları beyin bölgeleri arasındaki benzerlikleri tespit etme etrafında odaklanmıştır [6].

1.4. fMRG Görüntüleme Yöntemleri

1.4.1. Dinlenim Durumu Fonksiyonel Görüntüleme

Günümüzde beyin fonksiyonu hakkında bildiklerimizin çoğu, görev veya uyarının sunulduğu, görevle ilişkili fMRG tasarımlarına göre BOLD kontrastı ve davranışındaki değişikliklerin ölçülmesine dayanmaktadır. Son yıllarda, hızla gelişen dh-fMRG yaklaşımı, spontan sinirsel aktivitenin uzaysal ve zamansal yapısını araştırarak beynimizin nöronal organizasyonunu anlamak için kullanılmaktadır. dh-fMRG tasarımının amacı, herhangi bir görev ya da uyarı sunmadan dinlenme halindeki beyin aktivitesini ölçerek spontan beyin aktivitesi elde etmektir. Deneklerin tarayıcıda hareketsiz ve uzanır bir şekilde yatmaları, gözleri kapalı bir şekilde ancak uyanık kalmaları ve özel bir şey düşünmemeleri talimatı verilmektedir. Birey dh-fMRG taramasına girdiğinde, BOLD sinyalinde görülen düşük frekans dalgalanmaları (~ 0.01-0.1Hz) genişçe ayrılmış beyin bölgeleri boyunca fonksiyonel beyin ağlarını oluşturan yüksek derecede zamansal korelasyona sahiptir.

Dinlenme halindeki beyin dalgalanmalarının araştırılması ve sonuçlarının BOLD'un spontan dalgalanmalarının rastgele üretmediğini göstermesi, fMRG uygulamalarının klinik alanda çok değerli olduğunu kanıtlamaktadır.

1.4.1.1. Dinlenen Beyni İncelemenin Önemi

dh-fMRG beynin kalıtsal organizasyonu ve işlevselliği hakkında bilgi sağlama potansiyeline sahiptir. Beynin kalıtsal yapısını ve bu yapının desteklediği iletişim seviyesini daha iyi anlamaya yardımcı olması, beynin nörogelişimsel sürecini ve çeşitli hastalıklarda neyin yanlış gittiğini anlamaya büyük katkı sağlamaktadır. Bazal dinlenme halindeki beynin nasıl çalıştığını anlamak görev isteklere cevaben beynin nasıl işlediğini daha iyi anlamaya önemli bir zemin oluşturmaktadır. Şu an görev tabanlı fMRG aktivasyon çalışmaları genelde diğer süreçlerin hiç birini etkilemeden (pür katılım ilkesine dayanarak) kognitif sürecin beynin yaptığı herhangi bir şeye basitçe eklenmesine dayanmaktadır. Örneğin, dikkat ve çalışma hafızası gibi süreçler en basit görevlerde bile rol oynar. Dinlenme halindeki beyni araştırmak spontan dalgalanmaların çeşitliliğine ve bunların son tecrübeler ve kişinin mevcut kognitif ve duygusal durumu ile nasıl etkilendiğine bir bakış açısı kazandırma potansiyeline sahiptir. Dinlenme hali çalışmalarının vurguladığı bir diğer olumlu katkı mental bozukluklarda bir biyobelirteç işlevi görmesi konusunda yüksek bir potansiyel gösterebileceğidir böylece, kişinin tıbbi durumunun nesnel bir göstergesi olabilir. Pek çok mental bozukluk için şu an güvenilir ve nesnel biyobelirteçler bulunmamakta, ama fonksiyonel bağlantısallığın kullanılabilmesi ümit edilmektedir. Dinlenme hali özellikle biyobelirteç araştırmaları için ümit verici bir araştırma konusudur çünkü klinik ortamda kullanılan dh-fMRG'nin olasılığını büyük ölçüde arttıran pek çok yarara sahiptir.

dh-fMRG'nin pragmatik yararlarını maddeler halinde sunmak istersek:

-MR cihazı ötesinde çok fazla ekstra ekipman gerektirmemektedir. çünkü tarama sırasında (buton basma gibi) herhangi bir davranışsal yanıtın kaydı hakkındaki kişinin bilgisine gerek bulunmamaktadır.

-Uyaran sunum programlarının gerekmemesini ve katılımcının yapması gerekenlerin çok az olduğu düşünüldüğünde, taramayı yapan kişinin tecrübesine olan ihtiyaç da azalır.

-Ekipmana ve tecrübeye bağımlılığın azalmasının sonucu veri paylaşımı ve büyük veri edinimleri için cazip görünmektedir.

-Veri ediniminin görece kolaylığı araştırmaların kendi ve diğer bulgularını yeniden üretmesini de teşvik etmektedir.

-Kişi için kognitif isteklerin olmamasıdır.

-Büyük bir kişi popülasyonu için mantıklıdır. Örneğin, pek çok klinik popülasyonu çeşitli nedenlerden dolayı bir görevi yerine getiremez iken dinlenim halinde aynı kişilerden veri edinimi daha kolaydır.

Uygulamadaki belirtilen kolaylıklar ile çocukluktan (hatta prenatal gelişim sırasından) ileri yaşa kadar tüm yaşam boyunca verileri karşılaştırmak dh-fMRG sayesinde mümkün kılınmıştır. Bu nedenle dh-fMRG'nin hastalıkların erken tanısı ve/veya kişisel tedavisi için bir biyobelirteç olma potansiyeli çok yüksektir. Potansiyel olarak kısa tarama süresi ve veri ediniminin görece kolaylığı, dh-fMRG'nin rutin ediniminin klinik ortamda mantıklı olabileceğini gösterir. Kişi dinlenme hali taraması esnasında cihazın tarama seslerini dinlerken akşam ne yemek pişireceğini düşünebilir, kaygı duyabilir veya dalıp gidebilir. Ancak aklından geçirebileceği tüm düşüncelerin her biri dağınık olup odaklı bir kognitif yoğunlaşma gerçekte gerçekleşmeyecektir. Kontrolsüz haldeyken, pek çok süreçte rol oynayabilen beyni incelemek kimileri tarafından çok büyük bir sorun olarak görülebilir, çünkü o an ne yaptığından emin olamazken beyin hakkında bir şeyin nasıl öğrenileceğini görmek zor olabilir. Bunun yanısıra dinlenme halindeki fonksiyonel bağlantısallık ağlarının önemli ölçüde tutarlı olduğu, pek çok çalışmada güvenilir bir şekilde bulunabileceği ve nörogelişimsel ve kalıtsal beyin organizasyonu hakkında bilgiler verdiği gösterilmektedir [6].

1.4.1.2. dh-fMRG Sinyal Özellikleri

Fonksiyonel MRG görece olarak iyi bir uzaysal ve geçici çözünürlükte tüm beyinden invaziv veri kaydedilmesine olanak tanımaktadır. Fakat fMRG'den elde edilen BOLD sinyali hemodinamik yanıt fonksiyonunun aracı olduğu nöral aktivitenin indirekt, metabolik bir ölçümdür. BOLD sinyalinin aktivitenin kantitatiften ziyade nispi bir ölçümü olarak yorumlanabilmektedir. BOLD sinyali çok gürültülüdür, çünkü solunum ve kardiyak pulsasyonlar gibi nöral aktivite ve MR ile ilişkili artefaktlar gibi pek çok şeyden etkilenmektedir. Bu nedenle kişiye bir uyarın verildiğinde sonucunda nöral aktivitede ortaya çıkan lokal artış BOLD sinyalini, başlangıç BOLD sinyalinden tipik

olarak sadece %1-3 oranında değiştirir. Yani sadece BOLD görüntülerine bakarak “aktivasyonu görmek” çoğunlukla mümkün değildir, direkt göz ile gürültüden ayırmak imkansızdır. dh-fMRG ile yapılan çalışmalarda analiz gerçekleştirilirken karşılaşılan zorlukların çoğu büyük miktarda gürültü ve BOLD sinyalinin indirekt olmasından kaynaklanmaktadır. dh-fMRG’sinde ön işleme ile veriyi analiz etmeden önce gürültü olabildiğince azaltılmaya çalışılmaktadır. Bunun nedeni fonksiyonel bağlantısallık yöntemlerinin iki farklı beyin bölgeleri arasında BOLD sinyallerinde benzerlikleri bulmayı hedeflemesi ve pek çok gürültü tipinin böyle benzerlikler oluşturmasıdır. Örneğin derin bir nefes veya sarsıcı bir hareket düşünülürse, bu artefakt tipleri beyin pek çok bölgesini aynı şekilde etkilemekte ve bu nedenle “fonksiyonel bağlantısallık” olarak tespit edilebilmektedir. Dolayısıyla iyi ön işleme kararları vermek dinlenme hali çalışmalarında çok önemlidir ve pek çok zıt görüş ve tartışma bu ön işleme adımlarının sonuçlara olan etkisinin boyutu ve doğası üzerinde durmaktadır.

1.4.2. Görev Tabanlı Fonksiyonel Görüntüleme

fMRG tekniği ile mutlak sinirsel aktivite ölçülememesi nörogörüntüleme çalışmaları aktivitenin göreceli değişimlerini nicelleştirmek üzere tasarlanmasını gerekli kılmaktadır. Ayrıca, beyin sürekli olarak solunum, kalp atışı gibi çeşitli kontrol görevleri ile meşguldür. Bu nedenle, belirli görevle ilgili aktiviteyi ölçmek için, dinlenme sırasındaki veya basit bir temel görev gerçekleştirirken durumların taranması gerekmektedir.

Beyin aktivitesinin doğrusal bir biçimde leklendiğini ve bilişsel süreçlerin ilave olduğunu varsayığımızda, belirli bilişsel süreçlerle ilgili beyin aktivasyonları test edilebilmektedir. BOLD sinyali ile ilişkili taban bir seviyesi olmamasına rağmen araştırmacılar genellikle dinlenme periyodlarını taban seviye gibi kullanarak temel oluşturmaya çalışmışlardır. Dinlenme sırasında herhangi bir görev yapılmaması taban çizgisinin sıfır etkinlik durumuna benzer bir durumu temsil ettiğini ve bu durumun bilişsel görevler sırasında etkinlikle karşılaştırılabileceğini varsaymak uygun görünmüştür.

Beynin belirli bir bölgesinde bilişsel görev sresindeki aktivasyonun dinlenme durumu sresinden daha büyük olmadığı ayrıca dinlenme sürelerinin sıklıkla önemli bilişsel

faaliyetlerle ilişkilendirildiği belirtilmektedir. Çoğu kez beynin belirli bir bölgesinin ise göreve dahil olmadığı varsayılmıştır.

görev tabanlı çalışmalar ile fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları yapılırken göreve dair tasarımlar kategorik, faktöriyel ve parametrik olarak üç kategoriye ayrılabilir.

Kategorik tasarımlar, bilişsel süreçlerin alt bilişsel süreçlere ayrılabilirliğini varsaymaktadır. Saf ekleme varsayımı ile farklı bilişsel süreçleri kaldırılabilir ya da eklenebilir. Saf eklemede, bir bilişsel bileşenin başka bir bilişsel bileşenin etkisinden etkilenmemesi gerekmektedir.

Kategorik tasarımlar ayrıca çıkarma tipi veya bağlantı tipi olarak ikiye bölünmüştür. Bilişsel çıkarım tasarımları, bilişsel ve davranışsal süreçleri destekleyen sinirsel yapılar bir görev başka bir görevle karşılaştırıldığında oluşan aktivasyon ile ilgili hipotezi test etmek için kullanılmaktadır. Bilişsel bağlantı tasarımları ise birkaç hipotezle test edilir ve bir dizi görev çifti içindeki tüm aktivasyonlar birlikte anlamlıdır.

Faktöriyel tasarımlar, bir görevin içinde iki veya daha fazla faktörü birleştirmeyi ve bir faktörün diğer faktöre verilen cevap üzerindeki etkisini incelemeyi içerir. Deneysel tasarım faktöriyel olduğunda etkileşim probleminin üstesinden gelinebilir.

Parametrik tasarımlarda, bilişsel süreçlerin farklı bilişsel bileşenlerden oluştuğu varsayımından ziyade, farklı psikolojik boyutları içerdiği düşünülmektedir. Görevin bazı performanslarına göre beyin cevaplarındaki sistematik değişiklikler parametrik tasarımla incelenebilir.

Belirlenmiş bir biyolojik hipotezi test etmek için yapılan bir fMRG deneyi, BOLD fMRI sinyalinin zamansal özelliklerinin kısıtlamaları ve fMRI sinyalinin duyarlı olduğu çeşitli karıştırıcı etkilerin içinde tasarlanmalıdır [7].

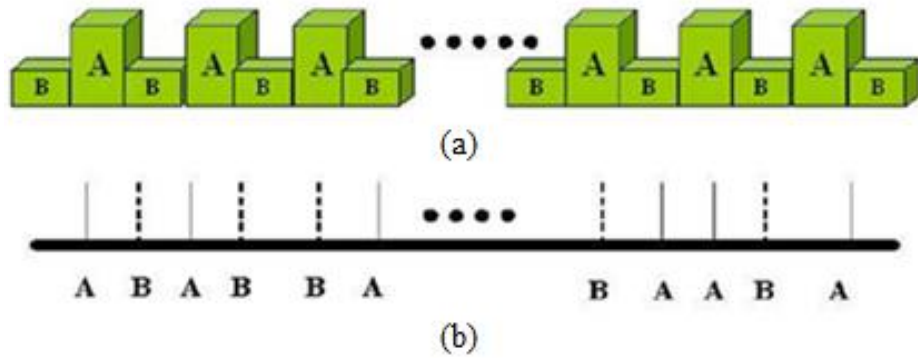
1.4.2.1. Blok ve Olay İlişkili Tasarımlar

Sinirbilimciler, fMRG kullanarak beynin belirli bir ilgi alanındaki nöronlar tarafından kodlanacağını varsayıldığı belirli özelliklere sahip olan deneyler tasarlamaktadırlar.

fMRG'yi kullanarak bilişsel deneyler gerçekleştiren iki temel deney şekli Şekil 1.4'te belirtildiği gibi blok ve olay ilişkili tasarımlardır.

Blok tasarımı, bilişsel katılımı sürdürebilmek için sürekli bir zaman aralığı (blok) için bir koşul sunulmakta ve farklı görev koşulları genellikle zamana göre değişmektedir. Blok tasarım, taban çizgisine göre görece olarak büyük BOLD sinyal değişikliği ve artan istatistiksel güç gibi sağlamlık avantajlarına sahiptir. Ayrıca fMRG'de kullanılacak ilk deneysel paradigma türü olmasının yanısıra daha karmaşık istatistiksel analiz içeren ilk ve hala en çok kullanılan deneysel araştırmadır.

Olay ilişkili bir tasarımda, ayrı ve kısa süreli etkinlikler, rastgele seçilebilecek zamanlama ve düzenle sunulmaktadır. Hemodinamik yanıtta geçici değişiklikleri saptayabilmekte, denemelere bireysel yanıtın analizi için olanak sağlamaktadır. Ayrıca deneğin alışkanlık ve beklenti etkilerini azaltmakta ve baş hareketlerinden daha az etkilenmektedir. İlaveten beyin süreçlerini, tarama esnasında herhangi bir noktada oluşabilecek ayrı olaylarla ilişkilendirmektedir. Bu tür tasarım, davranışsal bir çalışmanın biçimini blok tasarıma göre daha yakından taklit etmektedir. Davranışsal çalışmalarla, resimler ve kelime gibi uyaran olaylar rastgele seçilmiş biçimde uyaran aralığı ile ayrılmış belirtilen bir uzunlukta sunulmaktadır [7].



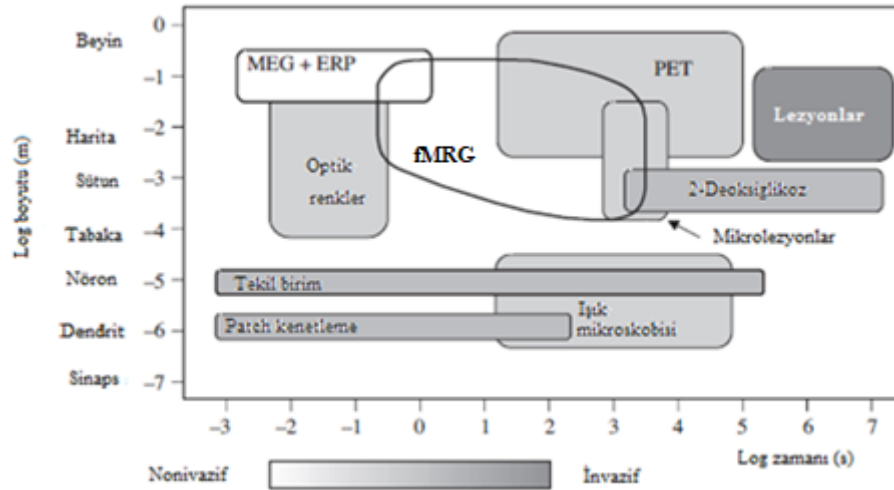
Şekil 1.4. Görev tabanlı yaklaşımlar (a) Blok tasarım, ve (b) Olay ilişkili tasarım [7]

1.5. Fonksiyonel Beyin Haritalama Yöntemleri

Fonksiyonel görüntüleme yöntemleri, beynin duyu, motor ve bilişsel faaliyetlerine benzer bir zaman seyrine sahip dinamik beyin değişikliklerini tanımlamaktadır. Spesifik yorumlar, bu dinamik değişimler için nöroanatomik lokalizasyonları tanımlayabilecek metodlara gereksinim duymaktadır. Bu nedenle, farklı işlevsel beyin görüntüleme yöntemleri, zamansal ve mekansal çözünürlük talepleri açısından Şekil 1.5'te karşılaştırılmaktadır.

Genel olarak, nöronal depolarizasyon (elektroensefalografi-EEG) ya da ilişkili manyetik dipollerle (magnetoensefalografi-EMG) oluşturulan geçici beyin elektrik dipollerinin doğrudan haritalanmasına dayanan elektrofizyolojik yöntemler, altta yatan kortikal nöronal olayları gerçek zamanlı olarak (10-100 ms) ancak nispeten zayıf uzaysal çözünürlük (birkaç mm-cm) ile sağlamaktadır.

fMRG ve PET ise nispeten yüksek uzaysal çözünürlük ile nöronal aktivasyona eşlik eden kan akışındaki artış hakkında bilgi sağlamaktadır (yaklaşık 1-10 mm), ancak nöronal depolarizasyona eşlik eden çok daha yavaş hemodinamik değişiklikler oranında sınırlı bir geçici çözünürlüğe sahiptir. Ancak korteks yüzeyine direk temas etmediği için özellikle kafatasından kaynaklanan ışık saçılımı nedeniyle zayıf uzaysal çözünürlüğe sahiptir. PET veya fMRG yöntemlerinin önemli görece avantajı, beyindeki nöronal aktivasyonun haritalanmasına izin vermesidir. Manyetik rezonans spektroskopik görüntüleme veya PET ile metabolik görüntüleme de mümkündür, ancak bu yöntemler daha değişken ve genellikle daha düşük mekansal çözünürlüğe ve daha zayıf zamansal çözünürlüğe (30s-60s) sahiptir. Bununla birlikte fMRG'den sağlanabilecek bilgilerin özgüllüğü yüksek ve tamamlayıcıdır [8].



Şekil 1.5. Fonksiyonel beyin haritalama tekniklerinin karşılaştırması [8]

1.6. fMRG Analiz Yöntemleri

fMR görüntüleri analiz edilirken kullanılan literatürde farklı yöntemler mevcuttur. Bu yöntemler yaygın olarak graf metodu, çok değişkenli model analizi (Multivariate Pattern Analysis-MVPA), kümeleme algoritmaları, bölgesel homojenlik (Regional

Homogeneity-ReHO), düşük frekans dalgalanmalarının genliği (Amplitude of Low Frequency Fluctuations-ALFF), tohum tabanlı yaklaşım ve bağımsız bileşen analizi (Independent Component Analysis-ICA) olarak belirtilmektedir. Tohum tabanlı analiz ve ICA yöntemi bu tez kapsamında uygulanan yöntemlerden olup metod bölümünde ayrıntılı olarak verilmektedir. Graf metodu, MVPA ve kümeleme algoritmaları ise bu bölümde anlatılmaktadır.

1.6.1. Graf Metodu

Beyin, düğümlerin veya birimlerin bağlı olduğu bir sistem, farklı özelleşmiş bölge ve bağlantıları temsil eden, bağlantıları ve iletişim yollarını temsil eden bir ağ olarak kabul edilebilir. İşlevsel bir perspektiften, iletişim farklı beyin bölgelerinin faaliyetleri arasındaki zamansal bağımlılık ile kodlanmıştır. Dinlenim hali beyin aktivitesinin hem bölgeler içindeki hem de bölgeler arası bağlantının özelliklerinin iyi belirlenmesi beynin karmaşık bir ağ olarak anlaşılmasını desteklemektedir. Özellikle beyin ağlarının topolojik organizasyonu son zamanlarda grafik kuramı ile incelenmiştir.

Graf düğüm adı verilen noktalar ve bu noktaları birleştiren kenarlardan (hatlardan) oluşan ve geometrik/ konumsal bir bilgi vermeyip, sadece düğümler arasındaki ilişkiyi gösteren çizgiler topluluğudur. Grafik teorisine dayalı yaklaşımlar beynin, düğümlerin ve hatların birlikte grafiksel olarak temsil edildiği karmaşık bir ağ olarak modellenmesini sağlamaktadır. Sanal grafikte, düğümler anatomik öğeleri (beyin bölgeleri gibi), kenarları düğümler arasındaki ilişkileri (bağlantısallık gibi) temsil eder. Ağ modelleme prosedürünün ardından, ilgili ağların altında yatan örgütsel mekanizmayı araştırmak için çeşitli grafik teorik metrikleri kullanılmaktadır. Grafik tabanlı ağ analizleri yalnızca beynin tüm bölgeleri arasındaki genel bağlantı modelini görselleştirmemize izin vermekle kalmayıp, aynı zamanda küresel organizasyonu niceliksel olarak karakterize etmektedir [9].

Bu yaklaşım aynı zamanda, harici görev modülasyonuna [10–14] veya patolojik krizlere [15, 16] yanıt olarak beynin topolojik yeniden yapılandırılmasına ilişkin fikir vermektedir. Beynin yapısı ve işlevi arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için önemli bir bakış sağlamaktadır [17]. Ayrıca, grafik temelli teknikler ile normal gelişim [18–20], yaşlanma [10, 21, 22] ve çeşitli beyin bozukluklarında [15, 23, 24] rol oynayan

potansiyel mekanizmaları araştırmak için giderek artan sayıda yapılan çalışmalar bu tekniğın başarısını vurgulamaktadır.

Graf teorisi, karmaşık ağların matematik olarak temsil edildiği doğal bir yapıdır. Karmaşık bir ađ $G(N, K)$ ile bir grafik olarak temsil edilebilir; burada N dűđüm sayısını, K ise grafiğinin kenar sayısını belirtir. Grafikler yönlü ve yönsüz olarak kenarların yön bilgi hassasiyetine sahip olup olmadıklarına göre sınıflandırılır. Aynı şekilde, grafiklerdeki her bir kenar 1'e eşitse ağırlıklandırılmamış grafik, farklı kuvvetlerle belirtilmişse ağırlıklandırılmış graf olarak belirtilmektedir. Dinlenme durumu çalışmalarında yönsüz ve ağırlıksız çalışmalar üzerinde yoğunlaşılmaktadır.

$G(N, K)$ yönsüz ve ađırlıksız bir grafik için bađlantısallık modeli giriři a_{ij} ($i, j = 1, \dots, N$) olan bitiřiklik matrisi olarak adlandırılan $N \times N$ simetrik bir kare matris ile tamamen tanımlanabilir. Simetrik kare matrisin giriři 1 ise i ve j dűđümleri arasında bir kenar bulunur, 0 ise kenar bulunmaz. Yönlü olmayan graflarda komřuluk matrisi simetrik özellikte olur. Graf yönlü olmadıđı için i dűđümünden j dűđümüne olan bađlantı aynı zamanda j dűđümünden i dűđümüne olan bađlantıyla eřdeđerdir [9].

Graf yönteminde sıklıca kullanılan bazı önemli metrikler aşağıda verilmektedir.

1.6.1.1. Dűđüm Derecesi

$G(N, K)$ grafiğinde, dűđümün derecesi ona bađlı kenarların sayısıdır. bitiřiklik matrisinin i . sıra ve j . sütün elemanı olduđu yerde dűđüm derecesi eřitlik 1.1. ile hesaplanır.

$$k_i = \sum_{j \in G} a_{ij} \quad (1.1.)$$

Derece, bir ađdaki dűđümlerin geri kalanıyla bir dűđümün bađlantısı için basit bir ölçümdür. Ortalama derece olarak adlandırılan, G 'deki tüm dűđümlerdeki derece ortalamaları, grafiğın bađlanma derecesini ölçer. Derece dađılımını $P(k)$, rasgele olarak tekdüze seçilen bir dűđümün k derecesine sahip olma ihtimali olarak veya eřdeđer olarak, k dereceye sahip olan grafikteki dűđümlerin fraksiyonu olarak tanımlanır. Derece dađılımını řekli açısından, ađlar, dűđümlerin giderilmesine karřı farklı dirence sahip olmasına göre farklı kategorilerde (ör., Güç yasası veya ölçeksiz ađlar)

sınıflandırılabilir. Yüksek dereceye sahip olan (çok fazla sayıda bağlantıya sahip) düğümlerin daha fazla bağlantı oluşturması $P(k)$ güç yasası olarak ifade edilen bir dağılım olasılığı ile oluşmaktadır [25].

1.6.1.2. Small-World Ağı

Small-world olağanüstü bir çeşitlilikte sosyal, ekonomik ve biyolojik karmaşık ağları yöneten organizasyon ilkelerini karakterize eden önemli bir modeldir. Small-world ağı, yüksek kümeleme katsayısı (C_p) ve herhangi bir düğüm çifti arasındaki düşük asgari yol uzunluğu (L_p) ile karakterize edilen yüksek yerel kümeleme olarak tanımlanabilir.

Bir ağın C_p değeri, ilgili ağın tüm düğümleri üzerindeki kümeleme katsayılarının ortalaması olarak tanımlanır. L_p değeri, ağdaki herhangi bir düğüm çifti arasında en kısa yol uzunluklarının (bir düğüm ile bir düğümü birbirine bağlamak için gerekli minimum kenarların sayısı) ortalaması olarak tanımlanır [9].

1.6.1.3. Verimlilik

Verimlilik, beyin ağlarının bilgi akışı perspektifinden açıklanması için daha anlamlı bir metriktir. Global verimlilik ve yerel verimlilik, sırasıyla bir ağın küresel ve yerel düzeyde bilgi iletme yeteneğini ölçmektedir. Global etkinlik rastgele seçilen herhangi iki düğüm arasında yayılan iletideki ortalama hızı ifade eder. Lokal verimlilik ise herbir düğüm için ortalama kümeleşme katsayısı değeridir [9].

1.6.1.4. Düğüm Merkezliliği

Düğüm merkezliliği, bir düğümün bir ağ içinde ne kadar önemli olduğunu nicelendiren büyüklüktür. Bu metrikler; derece merkezliliği, düğümsel verimlilik, yakınlık merkezliliği, arasındalık merkezliliği olarak belirtilmektedir. $G(N, K)$ ağındaki bir i düğümü için, derece doğrudan ona bağlantı verilen kenarların sayısı olarak tanımlanır. Düğümsel verimlilik, bir düğümün bir ağdaki diğer düğümlerle bilgi yayma yeteneğini ölçer. Yakınlık merkezliliği, bir ağdaki bir düğümden diğer tüm düğümlere olan ortalama mesafeyi yansıtır. Arasındalık merkezliliği ise bir düğümün ağdaki diğer tüm düğümler arasındaki bilgi akışı üzerindeki etkisini belirler [9].

1.6.1.5. Modülerite

Modülerite, bir ağın modüler ya da topluluk yapısı halinde organize edilme derecesinin yansıtır. Modüller arasında daha sık ancak geri kalan ağ ile daha seyrek bağlantılar bulunan bir dizi düğümün olduğu belirtilmektedir. Beyin sistemindeki modüler yapının saptanması ve karakterizasyonu, belirli biyolojik işlevleri yerine getiren anatomik ve / veya işlevsel olarak ilişkili grupların tanımlanmasına yardımcı olabilir [9].

1.6.1.6. Hiyerarşi

Hiyerarşik yapı birçok sosyal ve biyolojik ağın temel bir özelliğidir. Hiyerarşik bir ağda, yüksek bağlantılı düğümler ağırlıklı olarak birbirlerine bağlı olmayan düğümlere bağlıdır. Yani derecesi ne kadar büyük olursa, kümeleme katsayısı o kadar düşük olmaktadır. Matematiksel olarak, bu olgu kümeleme katsayısı ile düğümlerin derecesi arasındaki güç yasası ilişkisinin bir üssü β değeri ile $C = k^{-\beta}$ şeklinde nicelendirilebilir: β 'dan büyük pozitif bir değer tipik bir hiyerarşik yapı anlamına gelir. Böyle bir hiyerarşinin hem yapısal hem de fonksiyonel insan beyin ağlarında var olduğu bulunmuştur [9].

1.6.2. Çok Değişkenli Model Analizi

İnsan beyni, en temel görevleri dahi birden fazla beyin bölgesiyle işbirliğini gerektiren dağıtılmış bir işlem makinası olarak tanımlanmaktadır. Beyin fonksiyonu ile ilgili önemli bilgilerin beyin aktivitesinin dağıtılmış modellerinde kodlanmaktadır [26, 27]. Bununla birlikte, beynin her uzaysal konumunu bağımsız olarak ele alan tek değişkenli analiz yöntemleri, hem fonksiyonel hem de yapısal manyetik rezonans görüntüleme araştırmalarında baskın olmuştur.

Son yıllarda beyin incelemesine yönelik çok değişkenli model analizi yaklaşımları ivme kazanmaktadır. Bu yöntemler bilişsel deneyler veya kişi grupları arasında ayırım yapan verilerdeki uzaysal ve/veya zamansal kalıpları tanımlamak için tasarlanmıştır [28].

fMRG zaman serilerinin analizinin yaygın yolu tek değişkenli bir yaklaşım olan genel doğrusal model (General Linear Model-GLM) kullanmaktır. Herbir vokselden gelen zaman serileri (y) farklı koşulların açıkça tanımlandığı ve çoğunlukla hemodinamik

yanıt fonksiyonuyla konvolüsyon ile modellendiği deney bir tasarım matrisi (X) ile analiz edilir. Alınan verilerle ilgili tahmini bir model GLM yönteminde, lineer regresyon formülüne göre Eşitlik 1.2 ile elde edilir.

Örneğin, BOLD yanıtının y 'nin n kez (yani, hacimler) örneklendiği bir deney düşünelim. Her bir gözlemdaki (y_i) BOLD sinyalinin yoğunluğu, her biri bir parametre β ile ölçeklendirilmiş bir dizi bilinen tahmin değişkeninin ($x_1 \dots x_p$) toplamı olarak modellenebilir:

$$\begin{aligned} y_1 &= x_{1,1}\beta_1 + x_{1,2}\beta_2 + \dots x_{1,p}\beta_p + \varepsilon_1 \\ y_2 &= x_{2,1}\beta_1 + x_{2,2}\beta_2 + \dots x_{2,p}\beta_p + \varepsilon_2 \\ &\dots \\ y_n &= x_{n,1}\beta_1 + x_{n,2}\beta_2 + \dots x_{n,p}\beta_p + \varepsilon_n \end{aligned} \quad (1.2)$$

Alınan verilerle ilgili tahmini bir model GLM yönteminde, lineer regresyon formülü yani Eşitlik 1.2'ye göre sadeleştirilerek Eşitlik 1.3 elde edilmektedir.

$$Y = X \cdot \beta + \varepsilon \quad (1.3)$$

β , parametre matrisine (her bir durumun sinyale ne kadar etkisi olduğuna dair büyüklük); ε ise hatalara karşılık gelir. Analizin amacı, her belirleyicinin vokselin zaman çizelgesinde gözlemlenen değişkenliğe katkıda bulunup bulunmadığını ve ne ölçüde katkıda bulunduğunu tahmin etmektir [29].

Tek değişkenli yaklaşımlar, her bir vokselin zaman çizelgesini ayrı ayrı ele alır ve beyin işlevinin belirli bir yönüyle ilişkili çeşitli sinir sistemlerini araştırmaya yönelik çalışmalarda önem taşıyabilecek bölgeler arası korelasyonu hesaba katmaz. Ayrıca, önemli tanısal ilgiye sahip olabilecek tahmini bir öğrenme yaklaşımı kullanma ihtimalini sunmamaktadırlar.

MVPA voksel yoğunlukları gibi çok sayıda özellikler tarafından üretilen karmaşık desenlere gelişmiş makina öğrenme tekniklerini uygulamaktadır. Makine öğrenme ve model tanıma teknikleri fMRG veri analizinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Bu yöntemler, birçok konumda eşzamanlı olarak ölçülen beyin aktivitesinin tam mekansal örüntüsünün dikkate alarak geleneksel tek değişkenli istatistiksel yöntemlerle

tanımlanamayan ince lokalize etkilerin saptanmasına olanak tanır. Birden çok uzaysal konumdan gelen bilgilerin bir araya getirilmesi, tekli voksellerin ötesinde tanımlayıcı bir güç ve potansiyel olarak bireyler ve koşullar arasındaki ayırma daha fazla duyarlılık sağlamaktadır.

1.6.3. Kümeleme Algoritmaları

Kümeleme yöntemleri benzerlik kriterine uyarak -bir kümeye ait olan elemanlar benzer olmalı- veri seti elemanlarını gruplandırmaya çalışmaktadır. Hem görevle ilişkili aktivasyonlar gibi psikolojik, hem de hareketle ilişkili etkiler gibi yapısal olan farklı sinyal kaynaklarını ayırt etmek için kümeleme prosedürünün sonucunda veri seti sınıflandırılmaktadır. Kümeleme teknikleri fMRG veri analizi için uygundur, çünkü görevle ilişkili aktivasyon gibi ilgi çeken olaylar çeşitli vokselleri dahil eder, bunlar da aktivasyonların şekli veya boyutu önceden bilinmese bile birlikte gruplandırılabilir. Kümeleme tekniklerini kullanmak isteyen araştırmacılar algoritma ve ön işleme adımlarında pek çok sayıda olası adımların mevcut olduğunu dikkate almaktadır. Kümeleme teknikleri benzer objeleri bir araya gruplandırmaya çalıştığı için sonuçlar benzerliğin tanımına göre değişmektedir. Hatta bölme yaklaşımları gibi bazı kümeleme yaklaşımları için araştırmacı ilk olarak beklenen kümelerin sayısına karar vermelidir. fMRG veri analizinde sınıflandırılacak elemanlar beynin hacim elemanlarından çıkarılan zaman serileridir: bir vokseldeki sinyal değişikliğini gösteren n-adım uzunluğundaki bir zaman serisi, n-boyutlu bir vektör (yani n-boyutlu bir uzayda bir nokta) olarak tanımlanabilir [29]. Kümeleme yöntemleri tamamen verilerle yönetilir ve bu nedenle beynin uzaysal veya fonksiyonel organizasyonu hakkında bir ön bilgi gerektirmemektedir.

1.6.3.1. Benzerlik

Benzerlik tanımını basit bir şekilde yapmak gerekirse n-boyutlu bir uzayda iki nokta arasındaki (x,y) öklitsel mesafedir:

$$d(x, y) = \|x - y\| = \sqrt{\sum_{i=1}^n (x(i) - y(i))^2} \quad (1.4)$$

Eşitlik 1.4'teki $x(i)$ ifadesi x vektörünün i katlı elemanıdır. Mahalanobis mesafesi öklitsel mesafenin genellemesi olup Eşitlik 1.5 ile hesaplanır:

$$d(x, y) = \|x - y\| = \sqrt{(x - y)^T B^{-1} (x - y)} \quad (1.5)$$

Burada $(.)^T$ transpoze operatörüdür. Eğer kimlik matrisi olarak B seçilirse, öklitsel mesafe elde edilmektedir. B 'yi çapraz matris ve bununla beraber çaprazdaki elemanları her koordinatın varyansı olarak seçmek mümkündür; B 'nin tersi ile çarpımı her koordinat varyansının tersi ile yüklemeye eşittir, bunun sonucunda normalizasyon süreci ortaya çıkar. Sonrasında Eşitlik 1.6'ı seçmek mümkün olur:

$$B = T^T T \quad (1.6)$$

Böyle bir durumda Mahalanobis mesafesi, veriler T ile dönüştürüldükten sonraki öklitsel mesafeye eşittir. Bu işlem, öngörülen aktivasyonlu benzerliğe odaklanma olarak görülebilir. Pearson korelasyon kofaktörünün azalan fonksiyonlarının kullanıldığı ölçüler olarak tanımlanabilir. Bu ölçü Eşitlik 1.7 ile temsil edilir.

$$d(x, y) = f(cc(x, y)) \quad (1.7)$$

Burada $cc(x, y)$ Pearson korelasyon kofaktörüdür ve aşağıdaki eşitlikte görüldüğü gibi hesaplanmaktadır:

$$cc(x, y) = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y)}{S_x S_y} \quad (1.8)$$

Burada μ_x ile μ_y x ve y 'nin ortalama değerlerini ve S_x ile S_y standart sapmalarını temsil eder [29].

1.6.3.2. Kümeleme Teknikleri

Kümeleme prosedürü k kümelerini bulmaktan ve veri setinin her bir elemanını bir kümeye atamaktan oluşmaktadır. Her küme, kümenin zaman seyrini temsil eden bir küme ağırlık merkezi ile bireyselleştirilebilir. Kümelemedeki amaç homojen kümeleri bulmak, yani grup içi çeşitliliği en aza indirmek ve aynı zamanda ayrı kümeleri bulmak, yani gruplar arası benzerlikleri en maksimuma çıkarmaktır. Çünkü iyi bir kümeleme yüksek grup içi benzerlik ve düşük gruplararası benzerlik üretir. Sınıfıçi durağanlık Eşitlik 1.9 ile hesaplanmaktadır.

$$I_W = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K \sum_{j \in C_k} d^2(x_j, c_k) \quad (1.9)$$

ve \bar{c} 'nin, küme merkezleri c_k 'nin ağırlık merkezini temsil ettiği sınıflar arası durağanlık ise Eşitlik 1.10'da verildiği gibidir.

$$I_W = \frac{1}{N} \sum_{k=1}^K |C_k| d^2(c_k, \bar{c}) \quad (1.10)$$

böylece amaç özetle sınıflar arası ataleti maksimize ederken sınıf içi ataleti minimize etmektir. Fonksiyonel veri setlerinin analizlerinde hiyerarşik kümeleme [30][31, 32], k ortalamaları [31], bulanık kümeleme [33–36] ve kendini organize eden haritalar [37, 38] gibi çeşitli kümeleme teknikleri uygulanmıştır [29].

1.7. Fonksiyonel MR Çekim Tekniği

Fonksiyonel görüntüleme taramasında elde edilen sinyal ile birlikte teorik olarak herhangi bir anatomik görüntüleme protokolü tipi kullanılabilir. Fonksiyonel görüntülemelerde T2 ağırlıklı görüntüler fonksiyonel aktivasyondan kaynaklanan çeşitli etkilere bağlı olarak değişen yerel manyetik alan görüntülemeye olan bağımlılık nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Esas olarak, ilgi alanının çoklu düşük çözünürlüklü görüntüleri, hızlı bir şekilde art arda elde edilir ve bir volum genellikle iki saniye düzeyinde tamamlanır. Bu görüntüler daha sonra her voksel için bir dizi zaman yoğunluğu serisi üretmek üzere seri olarak karşılaştırılabilir.

Oksihemoglobin diamanyetik özellik taşımakla birlikte protonların sinyal şiddetini etkilememekte, deoksihemoglobin ise zayıf paramanyetik özellik taşımakta ve protonların T2 relaksasyon zamanını kısaltmaktadır. T2 relaksasyon zamanına etki etmesi deoksihemoglobin fMRG'de sinyal kaynağı olarak kullanılmasını mümkün kılmıştır. Beynin aktivasyonu sonrası bölgesel serebral kan akımı (regional cerebral blood flow-rCBF) nöronal ateşleme bölgelerinin etrafında artarken oksijen tüketimindeki artış oranı aynı ölçüde olmamakta, bu tutarsızlık aktive bölgenin kapillerlerinde ve venöz yapılarında oksihemoglobin konsantrasyonunun artmasına yol açmaktadır. Böylece, aktive beyin bölgelerindeki MR sinyali deoksihemoglobinin göreceli düşüşü nedeniyle MR sinyalinde artış görülmektedir. Artan bu MR sinyali, fMRG'de en çok kullanılan eko planar görüntüleme (Echo Planar Imaging-EPI) ve hızlı gradiyent eko (GE) gibi T2 değişikliklerine hassas hızlı puls sekansları ile ölçülmektedir.

GE sekansı; Protonların refaze olması için 180° RF pulse yerine gradient kullanmasıyla oluşan görüntülemidir. Flip açısı (FA) ve TE değerleri görüntülerin T1, T2 ve proton ağırlığını belirler. GE’de transvers relaksasyon manyetik alan inhomojenitelerinden etkilendiğinden relaksasyon zamanı daima T2’den kısadır ve başka bir zaman sabiti T2* ile karakterize edilir. Spin-eko’ya göre çok kısa sürelerde görüntü elde edilebilmesi nedeniyle hareket artefaktları daha az problem oluşturmaktadır [39].

EPI görüntüleme; hızlı görüntülemeye son aşama olan bu sekansta görüntü elde edinin süresi milisaniyelere düşmüştür. Çok sayıda 180° RF puls kullanmak yerine, tek bir RF puls sonrası frekans-kodlama gradyentinin hızlı biçimde açılıp kapanması ile k-uzayı doldurulmaktadır. Elde edilen görüntülerin uzaysal çözünürlüğü ve işaret/gürültü oranı (signal/noise ratio-SNR) Spin-eko sekansına göre belirgin derecede düşüktür. Bu teknikte görüntünün kaliteli olması için magnetin homojenliğinin fazla olması ve güçlü gradyentin çok hızlı açılıp kapanabilmesi gerekir. İnceleme zamanının milisaniyeler mertebesinde olması kardiyak ve solunum hareketlerinden kaynaklanan artefaktları tamamıyla ortadan kaldırmaktadır.

1.8. Anatomik Görüntüleme

Anatomik beyin görüntülemenin temel bazı gereklilikleri çözünürlüğün yüksek olması (1mm), beyaz madde/gri madde ve gri madde/beyin omurilik sıvısı arasında yüksek kontrast bulunması ve görüntü elde ediminin çok uzun olmamasıdır. MPRAGE (Magnetization Prepared Rapid Acquisition by Gradient Echo) 3D gradyent eko tarafından manyetizasyona hazırlanmış hızlı elde edinin prensibine dayalı gradyent eko tabanlı bir sekanstır. MPRAGE çok yüksek çözünürlüklü ve iyi anatomik detaylı T1 ağırlıklı görüntüler üretir.

1.9. Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB çocukların akademik başarısını, refahını ve sosyal etkileşimlerini derinden etkileyen [40] ve çocukluk çağında en yaygın görülen yaklaşık olarak dünya nüfusunun %5’ini [41] etkileyen nörodavranışsal bir bozukluktur. Hiperaktivite, dürtüsellik ve/veya dikkatsizlik belirtileri ile karakterize edilen bu bozukluk genellikle 12 yaşından önce başlar. Erişkinlik dönemine %30-60 oranında süregelen bu bozukluğun belirtileri yaşla birlikte azalma göstermektedir. Klinik başvurulara bakıldığında DEHB erkeklerde

kadınlara göre (3:1) oranında daha yaygındır [42]. DEHB'in baskınlık durumuna göre dikkat eksikliğinin baskın olduğu tip, hiperaktivite /dürtüsellğin baskın olduğu tip ve bileşik tip olmak üzere üç alt tipi tanımlanmakla birlikte en sık rastlanılan bileşik tiptir.

DEHB etiyojisi hem genetik hem de çevresel bileşenleri içermekle birlikte komplekstir. Mevcut anlayışa göre risk faktörlerinin birçok farklı tipinin etkileşiminden kaynaklanan heterojen nörobiyolojik bozukluktur. Çevresel risk faktörleri arasında doğum öncesi tütün ve alkole maruz kalma, düşük doğum ağırlığı, olumsuz erken çocukluk tecrübeleri gibi doğum sonrası faktörler, çocuklukta hastalık ve beyin hasarı olarak belirtilmektedir [43]. Aile çalışmaları, evlat edinme ve ikiz çalışmaları DEHB'nin etiyojisinde genetik faktörlerin önemini kanıtlamaktadır [43].

Literatürde DEHB'li birçok birey dikkat, aktivite ve dürtüsellik ile ilgili bir sorunu olmasına rağmen başlangıçta ayırt edilemedikleri açıktır. Bu belirtilere rağmen DEHB'li kişiler ve aileleri ve bu durumu belirlemede zorlandıklarını ifade etmektedirler. Birçok çocuk yetersiz tanı yüzünden tedavi ve terapi görmemektedir. Çocukluk çağının en yaygın görülen nörodavranışsal bozukluğu olduğu için çocuk psikiyatrisine başvuru tüm olgularda DEHB ön değerlendirmesi yapılması uygun olacaktır. DEHB tanısı klinik bir tanı olup, alınan öykü ve psikiyatrik muayene doğrultusunda konulur. Küçük yaş çocuklarda, çocuğa dair gerekli bilgiler ebeveyn ya da evde yaşayan diğer bireylerden alınmaktadır. Okula başlamış çocuklarda ise çocuğun ebeveyninden, öğretmenlerinden ve sosyal çevresinden alınan bilgiler önemlidir.

DEHB değerlendirmesinde çocuk, aile ve öğretmenlerle ayrıntılı görüşmeler yapılarak, belirtilere yönelik gelişimsel, tıbbi, sosyal ve akademik açıdan öykü alınması ilk basamaktır. Sonrasında takip eden diğer basamaklar ise aşağıda verilmektedir.

-Çocuğun gelişim düzeyi ile uygun yapılan görüşmeyle belirti ve bulgular saptanır.

-Kaygı, depresyon, halüsinasyon veya uygunsuz düşünceler varsa tespit edilmeye çalışılır.

-Genel fizik bakı, boy-kilo, kan basıncı ve nabız kontrolünden oluşan tıbbi durumunun değerlendirilmesi yapılır.

-Kognitif değerlendirmeler yapılır.

-Geniş ve dar kapsamlı ölçekler uygulanır.

-Gerekli görülen bazı olgularda dil, konuşma ve motor becerilerin değerlendirilmesi yapılır [44].

1.9.1. DSM-IV Ölçeği ve Conners Ölçeği

DEHB'in belirlenmesinde çocuğa uygulanacak ölçeklerin başında Amerikan Psikiyatri Birliği'nin sınıflandırması olan DSM-IV DEHB ve Yıkıcı Davranış Bozuklukları Teşhis Taraması ve Değerlendirme Ölçeği (EK1) gelir. Ülkemizde bu ölçeğe ait ölçütlerin değiştirilmeden soru şekline dönüştürülmesi Dr. Atilla Turgay tarafından gerçekleştirilmiştir. Ölçekte dikkat eksikliğinin tespitine yönelik 9 madde, aşırı hareketliliğin tespitine yönelik 6 madde, dürtüselliğin tespitine yönelik 3 olmak üzere DEHB kaynaklı 18 madde bulunmaktadır. Karşıt olma karşı gelme bozukluğunu sorgulayan 8 madde ve davranım bozukluğunu sorgulayan 15 madde olmak üzere toplam 41 maddeden oluşan bir ölçektir. DEHB tanısı olduğu düşünülen çocukların ebeveynleri ya da öğretmenleri tarafından doldurulması istenen bu ölçekte her madde için (0:yok, 1:biraz, 2:fazla, 3: çok fazla) seçenekleri bulunmaktadır. DEHB'e davranım bozukluğu ve karşıt olma karşı gelme bozukluğu sıklıkla komorbite olarak bulunabilmektedir. Bu nedenle DEHB belirtilerini taklit eden bir bozukluğun bulunup bulunmadığının belirlenmesi gerekmektedir.

Dikkat eksikliğinden söz edilebilmesi için bu belirti ile ilişkili 9 maddeden en az 6 tanesi 2 ya da 3 olarak; hiperaktivite-dürtüsellik ile ilgili 9 maddeden en az 6 tanesi 2 ya da 3 olarak puanlanmış olması gerekmektedir.

DSM kılavuzlarda psikiyatrik bozukluklar için önerilen tanı ölçütleri, gerçekte belirti listeleridir. DSM tanı kılavuzlarının psikiyatrik bozukluklar için önerilen tanı ölçütleri, gerçekte belirtilen listeler olması geliştirilip kullanıma başlanması derecelendirme ölçeklerine ilgiyi daha da artırmıştır. Dünyada davranış sorunlarını değerlendirmede yaygın kullanılan tanı ölçütlerinden bir diğeri ise başlangıçta 'hiperkinesis'li çocukların ilaç çalışmalarında kullanılmak için geliştirilmiş olan Conners Derecelendirme Ölçekleridir. Çocuklarda görülen sorunlu davranışların tespit edilmesine yönelik genel tarama aracı, belirli bir tanıyı netleştirmek için yardımcı araç ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesinde ölçüm aracı olarak başlıca üç kullanım alanı belirtilmektedir.

Conners öğretmen derecelendirme ölçeği (EK2) ve Conners anne baba derecelendirme ölçeği olmak üzere (EK3) iki alt başlıkta çocukları ölçme ve değerlendirme imkanı sunar.

1.9.2. DEHB Tedavisi

DEHB, kronik bir seyri olan birçok davranışsal ve psikiyatrik bozukluğun eşlik ettiği bir durumdur. Bu nedenle farmakoterapi ve psikososyal yaklaşımların uygulandığı çok boyutlu tedavi yaklaşımına ihtiyaç duyulmaktadır.

1.9.2.1. Farmakoterapi

Günümüzde DEHB'in tedavisinde ilk farmakolojik seçenek olan psikostimülanlar 1930'lu yıllardan beri kullanılmaktadır. Psikostimülanlar içerisinde merkezi sinir sistemi stimulanları (metilfenidat, amfetamin, pemolin), atomoksetin, trisiklik antidepresanlar, klonidin gibi ilaçlar yer alır.

1.9.2.2. Amfetamin

Zevk, hareket ve dikkat ile ilişkili bir nörotransmitter olan tüm dış uyaranlar beyindeki dopamin ve noradrenalin seviyelerini yavaş ve sürekli şekilde artırarak etki etmektedirler. Doktorlar tarafından öngörülen dozlar düşük başlamakta ve tedavi edici bir etkiye ulaşana kadar kademeli olarak artmaktadır. Beynin prefrontal korteks ve striatum bölgelerinde noradrenalin ve dopaminin sinaptik alana salımını artırma ve geri emilimi engelleme yoluyla DEHB belirtilerinin kontrol altına alınmasına etki ettiği düşünülmektedir [45].

1.9.2.2.1. Metilfenidat

Amfetaminden yaklaşık 20 yıl sonra DEHB tedavisinde kullanılmaya başlayan metilfenidat dopamin ve noradrenalin geri emilimini engelleyerek özellikle prefrontal korteks ve striatum bölgelerinde etki etmektedir [43].

1.9.2.2.2. Atomoksetin

Uyarıcı özelliği olmayan atomoksetin presinaptik taşıyıcı aracılığıyla noradrenalinin sinaptik konsantrasyonlarını artırmaktadır. Böylece artmış noradrenerjik sinir iletimine

neden olur. Ajan, noradrenalin taşıyıcıları ile güçlü bir benzerliğe sahipken çeşitli nörotransmitter reseptörleri için benzerliği azdır ya da hiç yoktur. Çalışmalar atomoksetinin tercihen ön-kortikal gibi noradrenerjik nöronların yüksek dağılımı olduğu bilinen alanlara bağladığını göstermektedir [46].

1.9.2.3. Psikososyal Yaklaşımlar

DEHB tanısı almış bireylerin %20 ile %30 kadarında ilaç tedavisinden belirgin bir yanıt alınmadığı belirtilmektedir. Psikososyal yaklaşımlar, ilaç tedavisinin tek başına yeterli olmadığı durumlarda ilaç tedavisi ile kombine veya tek başına uygulanan bir yaklaşım olarak DEHB tedavisinde etkin bir rol oynamaktadır. İlaç tedavisiyle kombine edilen psikososyal yaklaşımların katkısıyla hastalığın semptomlarının azaldığı ve ilaç dozunun daha az kullanıldığı ifade edilmektedir. Ayrıca bireyin okul ve aile ilişkilerine, duygu regülasyonuna ve yürütücü işlevler üzerine olumlu etkileri saptanmıştır [45]. Çocuklarda DEHB tedavisinde önemli yeri olan sıklıkla uygulanan psikososyal yaklaşımlar ebeveyn eğitimi (ebeveyn eğitim programı) ve okula yönelik girişimler (eğitsel destek)'dir.

2. BÖLÜM

LİTERATÜR ÖZETİ

2.1. Çeşitli Görüntüleme Teknikleri ile Gerçekleştirilen DEHB Çalışmaları

Görüntüleme, bilgisayarlı tomografi ve MRG'nin geliştirilmesiyle beyin hasarlı hastalarda hasarın lokasyonu hakkında anatomik olarak daha spesifik bilgiye erişmek mümkün olmuştur. EEG olarak bilinen, bir uyarana yanıt olarak nöronların senkron olarak alevlenmesinden ortaya çıkan elektrik sinyallerinin ölçümü, normal kişilerde beyin fonksiyonlarını araştırmada yeni imkanlar doğurmuştur. Fakat beyin fonksiyonunda PET, SPECT, fMRG ve MEG fonksiyonel görüntüleme şekillerine yeni bir çığır açmıştır.

Bu tez kapsamında verilen literatürde DEHB ile gerçekleştirilen görüntüleme çalışmaları; anatomik çalışmalar ile görev tabanlı ve dinlenme hali fonksiyonel çalışmaları olmak üzere iki kategoride incelenmektedir.

Anatomik görüntüleme tekniklerinden olan yapısal MRG ve DTG ile gerçekleştirilen DEHB çalışmaları incelenmiştir.

Fonksiyonel görüntüleme için SPECT, PET, fMRG yöntemleri ile gerçekleştirilen DEHB çalışmaları incelenmiştir.

fMRG çalışmaları analiz metodları dikkate alındığında ReHo, ALFF, tohum tabanlı ve ICA olarak farklı alt başlıklarla sunulmuştur.

DEHB'li çocuklar ile gerçekleştirilen SPECT çalışmaları Tablo 2.1'de, PET çalışmaları Tablo 2.2'de, DTG çalışmaları Tablo 2.3'te yapısal MRG çalışmaları ise Tablo 2.4'te sunulmuştur.

Görev tabanlı fMRG çalışmaları Tablo 2.5'te sunulmuştur. dh-fMRG çalışmaları ise analiz türüne göre yeniden sınıflandırılmıştır. ReHo ve ALFF tabanlı analiz çalışmaları Tablo 2.6'da, tohum tabanlı analiz çalışmaları Tablo 2.7'de, ICA çalışmaları ise Tablo 2.8'de sunulmuştur.



Tablo 2.1. DEHB-SPECT çalışmaları

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Dinlenme hali/ Görev tabanlı	Bulgular
Nagamitsu ve Ark., 2015 [47]	35/-	(8.5-12.3)/-	Tüm beyin	Dinlenme hali	Önemli derecede çocuk davranışı kontrol listesi-disregülasyon profili bulunan DEHB çocukların posterior singulat korteksinde (PCC) belirgin derecede yüksek lomazenil bağlanma aktivitesi görülmüştür. Çocuk davranışı kontrol listesinin anksiyete/depresyon alt ölçeği sol üst frontal, orta frontal, temporal bölgelerde ve PCC'de yüksek lomazinel bağlanma aktivitesi üzerinde etkisi vardır.
Park ve Ark., 2012 [48]	39/-	(7.1-10.7)/-	Tüm beyin	Dinlenme hali	Tedaviden sonra, G1287A polimorfizminde G/G genotipi olan DEHB'li çocuklarda, G/G genotipi olmayan çocuklar ile kıyaslandığında sağ inferior temporal girus ve orta temporal girusda hiperperfüzyon görülmüştür ve aynı bu çocukların 'klinik global izlenim-iyileştirme ölçeği' ile değerlendirilmesiyle semptomlarda daha fazla iyileşme görülmüştür.
Kim ve Ark., 2010 [49]	21/11	(7.2-12.6)/ (8.5-12.7)	Tüm beyin	Dinlenme hali	DEHB'li çocuklar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sağ orbitofrontal ve sağ medial girus, bilateral putamen ve bilateral serebellum olmak üzere prefrontal bölgede bölgesel hipoperfüzyon gözlenmiştir.
Yıldız ve Ark., 2007 [50]	21/-	(8-13)/-	Tüm beyin	Dinlenme hali	Tedaviden önce ve 3 aylık metilfenidat tedavisinden sonra SPECT için gözlemlenen kantitatif değerlerde DEHB'li çocuklarda beynin herhangi bir bölgesinde anlamlı farklılık bulunmamıştır.
Langleben ve Ark., 2002 [51]	22/7	(8.2-11.5)/ (9-11)	Tüm beyin	Görev tabanlı: (Go/no-go) görevi	Denekler metilfenidat almadığında motor, premotor ve anterior singulat kortekste rCBF daha yüksek bulunmuştur. Bu sebeple metilfenidat tedavisi kısa süreli durdurulmuştur. Bulgular metilfenidat tedavisinin motor ve anterior singulat kortikal aktivitesini doğrudan ya da dolaylı olarak modüle ettiğini düşündürmektedir.
Akay ve Ark., 2002 [52]	13/7	(7.9-11.1)/ (6.9-10.7)	Tüm beyin	Dinlenme hali	DEHB'li 9 çocukta sağ temporal kortekste, DEHB'li üç çocukta sol temporal kortekste hipoperfüzyon gözlenmiştir. DEHB'li 4 çocukta kaudat çekirdeğinde, 3'ünde talamusta ve 6'sında frontal kortekste asimetric perfüzyon görülmüştür.

Tablo 2.1. devamı

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Dinlenme hali/ Görev tabanlı	Bulgular
Spaletta ve Ark., 2001 [53]	8/-	(6-14)/(-)	Prefrontal korteks	Dinlenme hali	Sol dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFC), sağ DLPFC ile karşılaştırıldığında azalmış rCBF elde edilmiştir. İlaveten, yaş ile bağlı rCBF arasında dorsolateral ve prefrontal kortekste pozitif korelasyon, yaş ile mutlak rCBF arasında negatif korelasyon bulgular arasındadır.
Kim ve Ark., 2001 [54]	32/-	(7-14)/-	Kortikal ve subkortikal bölgeler	Dinlenme hali	Metilfenidat tedavisinden sonra bilateral prefrontal bölgeler, kaudat ve talamus bölgelerinde rCBF’de anlamlı artış görülmüştür.
Gustaffson ve Ark., 2000 [55]	28/-	(6-11)/(-)	Tüm beyin	Dinlenme hali	İlgilenilen farklı bölgelere ait rCBF’nin faktör analizi temporal ve serebellar bölgede düşük rCBF ile subkortikal ve talamik bölgede yüksek rCBF ile motor bozulma ve bilişsel testte sonuçlarında anlamlı derecede ilişkili olan bir faktör vermiştir. Frontal ve parietal bölgelerde yüksek rCBF içeren bir diğer faktör, davranış semptomlarının derecesi ile anlamlı negatif korelasyon açığa çıkarmıştır.
Lou ve Ark., 1998 [56]	12/6	(5-11)/ (6-11)	Striatum	Görev tabanlı: İşitsel/duysal uyaranlı	Anterior singulat girus supra model ile inferior frontal ve striatal bölgelerin semantik işlemlerle aktive olduğu bulunmuştur. Bu bulgular, belirtilen bölgelerin sözle farkındalığa dahil edilmesini önermektedir.
Amen ve Ark., 1997 [57]	54/18	(6-17)/(7-18)	Prefrontal lob	Dinlenme hali ve bir göreve yoğunlaşırken entelektüel stres	DEHB grubunun %65’inde prefrontal kortekste entelektüel stresle azalmış perfüzyon görülürken kontrol grubunda bu oran %5 olarak bulunmuştur. Azalan perfüzyon göstermeyen DEHB grubunun üçte ikisinde dinlenim durumunda prefrontal kortekste azalma olmuştur.

Tablo 2.2. DEHB-PET çalışmaları

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Dinlenme hali/ Görev tabanlı	Bulgular
Forsberg ve Ark., 2006 [58]	8/6	(14-15)/(14-16)	Çeşitli korteks, striatal ve orta beyin bölgeleri	Dinlenme hali	DEHB'li bireylerin çoklu beyin bölgelerinde anormal dopaminerjik fonksiyon bulunmuştur. Asıl bulgu, kontrole kıyasla DEHB'li ergenlerde özellikle subkortikal bölgelerde düşük L-[11C]-DOPA kullanımıdır. Bu dopaminerjik aktivite modeli özellikle dikkatsizlik belirtileri ile ilişkilendirilmiştir.
Ernst ve Ark., 2003 [59]	10/12	29.9 (7.3)/28.8 (6.6)		Görev tabanlı (Karar verme görevi)	Karar verme görevini gerçekleştirirken hem DEHB hem de kontrol grubunda ventral ve dorsolateral prefrontal korteks, insula bölgelerinde aktivasyon görülmüştür. Ancak DEHB grubunda bu bölgelerde aktivasyon daha kısa sürmüş ve anterior singulat ve hipokampus gibi duygu/bellek süreçlerinde rol oynayan bölgelerde aktivasyon görülmemiştir.
Schweitzer ve Ark., 2003 [60]	10/-	(39.7-23.3)/-	Tüm beyin	Dinlenme hali	Metilfenidat kullanımı öncesi durum ile karşılaştırıldığında, 3 haftalık metilfenidat kullanımı sonrası bilateral presentral girus, sol kaudat çekirdeği ve sağ claustrumda rCBF'de göreceli artış belirlenmiştir. Değerlendirmelerdeki değişimin derecesi, orta beyinde, serebellar vermis presentral ve middle frontal girusdaki rCBF artışıyla negatif korelasyona sahiptir.

Tablo 2.3. DEHB-DTG çalışmaları

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Bulgular
Bouziiane ve Ark., 2018 [61]	49/11 (erkek çocuk) 48/12 (yetişkin erkek)	(10-12)/(10-12) (erkek çocuk) (23-40)/(23-40) (yetişkin erkek)	Tüm beyin	Fraksiyonel anizotropi (FA) değerleri, beyaz madde boyunca ilgilenilen belirli bölgelerde kanal tabanlı uzaysal istatistik ve ilgilenilen belirli bölgeler (ROI) analizi ile karşılaştırılmıştır. DEHB'li erkek çocukları akran kontrol grubu ile kıyaslandığında FA değerlerinde bir farklılık yoktur. Yetişkin DEHB grubu akran kontrol grubu ile kıyaslandığında ise birçok beyin bölgesinde FA'nın azaldığı tespit edilmiştir.
Schweren ve Ark. 2016 [62]	172/96	(9-26)/(9-26)	orbitofrontal-striatal/orbitofrontal-amygdalar/amygdalar-striatal/ dorsolateral-prefrontal-striatal /medial prefrontal-striatal)	DEHB'li çocukların, ergenlerin ve genç yetişkinlerin büyük bir örneğinde uzun süreli uyarıcı tedavi ile frontal striatal ve mezolimbik yolaklardaki beyaz cevher bütünlüğü arasındaki ilişkiler araştırılmıştır. DEHB grubunda daha yüksek kümülatif uyarıcı alımı, aynı yolda düşük ortalama difüzyon hızı ile ilişkili olarak, FA ile ilişkili değildir.
Ameis ve Ark., 2016 [63]	31/62	(10.3/12.6)	Tüm beyin	Korpus kallozumun spleniumunda ve beyaz cevher yolaklarında kontrol grubuna göre düşük FA bulunmuştur.
Cooper ve Ark., 2015 [64]	19/21	(14-18)/(14-18)	subgenual singulum	DEHB şiddeti, sol subgenual singulumda fonksiyonel anizotropi ile pozitif korelasyon gösterirken, radyal difüzyon hızı ile negatif korelasyon göstermektedir.
Jacobson ve Ark., 2015 [65]	60/60	(8)/(12)	motor/premotor ve prefrontal beyaz madde mikroyapıları	Birincil motor bölgesi ve medial orbitofrontal kortekste FA için cinsiyet-tanı interaksyonu gözlenmiştir. Yapılan post-hoc testleri DEHB'li erkek çocuklarda akran kontrol grubuna göre bilateral birincil motor bölgesinde FA değerinde azalma, DEHB'li kızlarda ise bilateral medial orbitofrontal kortekste artma görülmüştür.
Lei ve Ark., 2014 [66]	28 (DEHB-bileşik tip)/ 28 (DEHB-dikkat eksikliği baskın tipi)/ 28 (Kontrol)	(9.3±1.3)/ (9.3±1.3)/ (9.2±1.4)	Tüm beyin	Dikkat eksikliğinin baskın olduğu DEHB tipinde temporo-okspital bölgelerdeki anormalliklerle, DEHB-bileşik tipinde ise frontal-subkortikal devrede, frontolimbik yolak ve temporo-okspital bölgede anormalliklerle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Tablo 2.3. devamı

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Bulgular
Peterson ve Ark., 2011 [67]	16/16	(9-14)/(9-14)	Tüm beyin	Voksel tabanlı yöntemle analiz edildiğinde FA, DEHB'de sağ superior frontal girus, posterior talamik, sol dorsal posterior singulat girus, lingual girus ve parahipokampal girus bölgelerinde belirgin şekilde artmışken, FA'nın azaldığı hiçbir bölge belirlenmemiştir. İlgili alanı yönteminde ise FA, DEHB'de temporal lobun uzak kortikal bölgelere bağlanan beyaz cevher kısmı olan sol sagittal striatumda FA'nın azaldığı belirtilmektedir.
Silk ve Ark., 2009 [68]	15/15	(8-18)/(8-18)	Tüm beyin	DEHB'li çocuklarda sol fronto-temporal ve sağ parietal-okspital bölgelerin birkaç farklı kümesinde beyaz madde anormallikleri bulunmuştur. Dahası, özdeğer analizi DEHB'deki FA farkının beyaz madde yolaklarında daha az derecede sinir dallarıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Beyaz madde gelişimin anormal olduğu görülen farklı kortikal alanların fMRG çalışmalarında disfonksiyonel ve hipoaktif olduğu görülmektedir.
Hamilton ve Ark., 2008 [69]	17/16	(11.96±2.32)/(11.72±2.48)	Singulum, korpus kallozum, kortikospinal yol, forniks, optik radyasyon, üstün longitudinal fasikül, konsinat fasikül ve üst ve alt oksipitofrontal fasiküler	DEHB grubunda kontrole kıyasla kortikospinal yolda ve üst longitudinal fasikülde anlamlı derecede düşük FA değeri elde edilmiştir. Sonuçlar, motor ve dikkat ağlarındaki bozulmaların DEHB patofizyolojisine katkıda bulunabileceğini desteklemektedir.
Ashtari ve Ark., 2005 [70]	18/15	(7-11)/(7-11)	Frontokortikal ve striatal bölgeler	FA, DEHB patofizyolojisinde rol oynayan sağ beyin sapı, sol orta serebellar pedikül, sol parieto-okspital bölgeleri ve sol serebellum alanlarında azalmıştır. Frontal ve serebellar bölgede beyaz madde bütünlüğünde değişiklikler olduğunu desteklemektedir.

Tablo 2.4. DEHB-Yapısal MRG çalışmaları

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Bulgular
Liu ve Ark., 2017 [71]	40/40	(12.47±2.01)/11.76±1.75)	Tüm beyin	Tüm beynin anatomik ağlarının korteks kalınlığı ve topolojik özelliklerinin araştırılmasıyla, DEHB’de anormal korteks kalınlığı ve korelasyonları açığa çıkmıştır.
Francx ve Ark., 2016 [72]	129/204	(17.8±3.2)/(17.3±3.5)	Tüm beyin	Prefrontal kortekste anormal beyaz madde indeksleri ile meydana gelen daha küçük prefrontal hacmi, orbitofrontal hacminde azalma ve bunların yanısıra insulada oksipital ve somatosensori alanlarda anormallikler gözlemlenmiştir.
Villemonteix ve Ark., 2015 [73]	33/27	(7.9-12.9)/(7.9-12.9)		DEHB grubu kontrol grubuyla kıyaslandığında, DEHB’li kızlarda, ventral anterior singulat kortekste hacim artışı, DEHB’li erkeklerde ise hacim azalması gözlenmiştir.
Larson ve Ark., 2012 [74]	19/25	(10-18)/(10-18)	İnsula ve anterior singulat	Kontrole kıyasla DEHB’li çocukların bilateral anterior insulada gri madde hacminde azalma gözlenmiştir.
Batty ve Ark., 2010 [75]	25/24	(9-15)/(9-15)	Pars operkularis	Kontrollere kıyasla DEHB’li çocuklarda tüm lobların olduğu toplam beyin hacmi daha küçük ve gri madde miktarı daha az bulunmuştur. Ayrıca pars operkulariste bilateral olarak daha ince korteks görülmüştür.
Castellanos ve Ark., 2002 [76]	152/139	(5-18)/(4.5-19)	Frontal, temporal, parietal ve oksibital loblardaki beyaz ve gri madde hacimleri	Tedavi görmemiş DEHB grubu tedavi görmüş DEHB ve kontrol grubuna göre kıyaslandığında bu grupta daha küçük gri ve beyaz madde hacimleri görülmüştür. Erkek ve bayan hastalara göre sonuç değişmemiştir.
Mostofsky ve Ark., 2002 [77]	12/12	(8.1-13.8)/(8.3-13.6)	Toplam serebral doku, gri ve beyaz madde hacmi, Lobar doku hacimleri: frontal, parietal, temporal ve oksipital	DEHB’li çocukların toplam serebral hacminde %8.3 azalma görülmüştür. Frontal lobda gri ve beyaz maddede önemli azalma görülmüştür. Frontal beyaz madde hacmindeki sol hemisfere özgü azalma, frontal gri maddede ise sağ hemisferde çoğunlukla olmak üzere her iki lobda da hacim azalması görülmüştür.
Overmeyer ve Ark., 2001 [78]	18/16	(8-13)/(7-14)	Tüm beyin hacmi Tüm gri madde ve beyaz madde hacmi	DEHB’li çocuklarda sağ posterior singulat girus, sağ superior frontal girus ve bilateral bazal ganglionlarda belirgin gri madde azalmaları mevcuttur. Sol hemisferde ise beyaz madde azalması %8.2 oranında daha fazla bulunmuştur.

Tablo 2.4. devamı

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Bulgular
Cliceman ve Ark., 2000 [79]	10/11	(8-17)/(9-18)	Kaudat bölgeleri ve frontal bölge	Kaudat başında ters asimetri, sol kaudat başında ve sağ frontal lobun beyaz maddesinde daha küçük hacim bulunmuştur. Nöropsikolojik ölçütlerin beyin yapısı ölçümleri ile karşılaştırılması sonucu, ters kaudat asimetrisi ile inhibisyon ve dışa dönük davranış arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermiştir.
Castellanos ve Ark., 1996 [80]	57/55	(5-18)/(5-18)	12 bilateral subkortikal ve bilateral kortikal bölgeler	DEHB grubunda %4.7 daha küçük serebral hacim, kaudat asimetrisinde bozulma, daha küçük sağ globus pallidus, sağ anterior frontal bölge, serebellum elde edilmiştir. Yaşa bağlı olarak normal kaudat hacminde azalma görülmemekle birlikte lateral ventriküler hacimdeki artış önemli ölçüde azalmıştır.

Tablo 2.5. DEHB-fMRG: Görev tabanlı çalışmalar

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Görev tipi	Bulgular
Gaddis ve Ark., 2015 [81]	16/18	(8-12)/(8-12)	Controlateral ve ipsilateral motor ağı	Parmak sıralama görevi	Görev sırasında, sol birincil motor korteks, bilateral premotor korteks ve tamamlayıcı motor alanlarda daha düşük aktivasyon meydana gelmiştir. Bu bölgelerdeki aktivasyon azalmaları artan el hareketleriyle korelasyon göstermiştir.
Li ve Ark., 2014 [82]	33/27	(6-15)/(8-16)		Kategorik n-back görevi	CN-BT görevi esnasında her iki grupta sensorimotor yolaklarında ve striato-serebellum devresinde doğru cevaplarla anlamlı pozitif ve negatif aktivasyonlar görülmüştür. Ayrıca DEHB grubu sol globus pallidus ve sağ hipokampusta anlamlı derecede yüksek aktivasyon göstermiştir. Sol globus pallidustaki hiperaktivasyon ve DEHB yanıtlarının düzeltilmesi için reaksiyon zamanı arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır.
Wang ve Ark., 2013 [83]	28/31	(7-12)/(7-12)	Fronto-temporo-limbik devreler ve serebellum	İpuçlu sürekli performans görevi (Go, NoGo, Lure)	Fronto-temporo-limbik ağlarda anormal aktivasyon modeli, posterior ve serebellar bölgelerde ise artan aktivasyon görülmüştür.
Ma ve Ark. 2012 [84]	15/15	(8-12)/(8-12)	Tüm beyin	Go/NoGo görevi	DEHB'li çocuklar ağırlıklı olarak tepki engellemesi beyin devrelerinden olan sağ orta/inferior frontal girus (BA 46/44), sağ inferior parietal bölgeler (BA 40), tamamlayıcı motor alan (BA 6) bölgelerini aktive etmemiştir. Bunun yerine sol inferior frontal korteks, sağ inferior temporal korteks, alt oksipital korteks, orta oksipital korteks, sağ hipokampus, orta beyin ve serebellum bölgeleri aktivasyon göstermiştir.
Cao ve Ark., 2008 [85]	12/13	(11-16)(11-16)	Tüm beyin	İpuçlu hedef tespit görevi	DEHB'li çocukların orta ve üst frontal girus, inferior parietal lob, prekuneus ve putamen bölgelerinde daha az aktivasyon görülmüştür. DEHB grubu, belirtilen görevi gerçekleştirirken daha yüksek genel hata oranı ve daha büyük reaksiyon zamanı değişkenliği göstermiştir.

Tablo 2.6. DEHB-(dh-fMRG): ReHo ve ALFF metodu ile gerçekleştirilen çalışmalar

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Yöntem	Bulgular
Li ve Ark., 2014 [86]	33/32	(6-16)/(8-16)	Globus pallidus, sağ dorsal superior frontal girus, sol orbitofrontal korteks, sol ventral superior frontal girus	ALFF	Bilateral globus pallidus ve sağ dorsal superior frontal girusta daha yüksek ALFF, sol orbitofrontal korteks, ventral superior frontal girusta daha düşük ALFF, frontostriatal devrede artmış bağlantısallık, frontoparietal ve frontoserebellar ağda azalmış bağlantısallık bulunmuştur.
Yang ve Ark., 2011 [87]	17/17	(5.5-9.5)/(8-11)	Tüm beyin	ALFF	Anterior singulat korteks, middle singulat korteks, sağ middle frontal girusta azalan bağlantısallık, sol superior frontal girus ve sol sensorimotor kortekste ise artan bağlantısallık görülmüştür.
Zang ve Ark., 2007 [88]	13/12	(11-15)/(12-14)	Tüm beyin	ALFF	Sağ inferior frontal korteks, serebellum ve vermiste azalan bağlantısallık, sağ anterior singulat korteks, sol lateral serebellum, sol fusiform girus, sağ inferior temporal girus, sol sensorimotor korteks ve beyin sapında artan bağlantısallık görülmüştür.
Tian ve Ark., 2006 [89]	8/8	(11-15)/(11/15)	dACC	ALFF	dACC, PCC, talamus, insula ve ponsta artan bağlantısallık görülmüştür.
An ve Ark., 2013 [90]	23/25	(11-16)/(11-16)	Tüm beyin	ALFF ve ReHo	İki grup arasında ReHo metodunda fronto-singula-okspito-serebellar devrede farklılık bulunmuşken, ALFF metodunda ise sadece sağ oksipital alanda farklılık bulunmuştur. DEHB belirtilerinin skorları sağ serebellum, dorsal anterior singulat korteks ve sol lingual girusda ReHo değerleri ile korele iken DEHB semptomları ile ALFF arasında korelasyon saptanmamıştır.
Yu ve Ark., 2016 [91]	30/30	(8-14)/(8-14)	Tüm beyin	ReHo	Medial prefrontal korteks, prekuneus, middle frontal girus ve angular girusu içeren varsayılan mod ağında (Default Mode Network-DMN) ReHo'da azalma posterior serebellumda ise ReHo'da artma görülmüştür. Frekans bandı ile grup arasındaki önemli etkileşimler ise ağırlıklı olarak dorsolateral prefrontal korteks, parietal alanlar, orbital frontal korteks, tamamlayıcı motor alan, inferior oksipital girus, talamus ve anterior serebellumda gözlenmiştir.

Tablo 2.6. devamı

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Yöntem	Bulgular
Liu ve Ark., 2010 [92]	19/23	(11-16)/(11-16)	Tüm beyin	ReHo	Serebellum ve ventral anterior singulat kortekste azalan, lingual girus ve dorsal anterior singulat kortekste artan bağlantısallık görülmüştür.
Cao ve Ark., 2006 [93]	23/21	(11-17)/(11-15)	Tüm beyin	ReHo	ReHo'da inferior frontal girus, sağ anterior singulat korteks, sol kaudat, piramis ve sol prekuneusta azalma, lingual girus, kuneus, sol kulmen ve parahipokampal girus bölgesinde ise artış gözlenmiştir.
Saad ve Ark., 2017 [94]	DEHB-Dikkat eksikliği tipi: 16/ DEHB-bileşik tipi:18/ Kontrol:28	(8-17)/(8-17)	Tüm beyin	Graf teori	DEHB-dikkat eksikliği tipi, DEHB-bileşik tipe kıyasla, submarjinal girus, calcarine sulkus ve superior oksipital kortekste, kontrole kıyasla amigdala ve her iki gruba kıyasla ise hipokampüste daha yüksek nodal dereceye sahip olduğu görülmüştür. DEHB-bileşik tip, DEHB-dikkat eksikliği tipine kıyasla serebellumda, kontrole kıyasla anterior singulat, middle frontal girus ve putamende daha yüksek nodal dereceye sahip olduğu bulunmuştur.
Di Martino ve Ark., 2013 [95]	45/50	(7-14)/(7-14)	Tüm beyin	Graf teori	Prekuneusta azalan, kaudat, pallidum ve putamende artan derece merkeziliği gözlenmiştir.
Fair ve Ark., 2010 [96]	23/23	(7-16)/(7-16)	DMN bölgeleri	Graf teori	Fonksiyonel bağlantısallık daha önce görüldüğü gibi DMN'de gelişimsel dinamik olarak DEHB'li çocuklarda anormal olarak bulunmuştur.
Wang ve Ark., 2009 [97]	19/20	(12-15)/(12-15)	Tüm beyin (90 kortikal ve subkortikal bölge)	Graf teori	Medial prefrontal korteks (MPFC), temporal bölgeler ve oksipital bölgelerde azalan düğüm etkinliği, pallidum ve inferior frontal girusta ise artan düğüm etkinliği görülmüştür.

Tablo 2.7. DEHB-(dh-fMRG): Tohum tabanlı çalışmalar

Çalışma	Sayı DEHB/kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Bulgular
Lin ve Ark. 2015 [98]	25/25	(7-14)/(7-14)	Fronto-parietal kontrol ağı	Sağ anterior prefrontal korteks (PFC) ile sağ ventrolateral PFC, sol anterior PFC ile sağ inferior parietal lob arasında zayıf bağlantısallık, frontoparietal kontrol ağındaki ise anormal bağlantısallık olduğu rapor edilmiştir.
Barber ve Ark., 2015 [99]	50/50	(8-12)/(8-12)	Cingulo-opercular ağ ve varsayılan mod ağ bölgeleri	DEHB grubunda hem cingulo-opercular ağda hem de DMN içinde yüksek bağlantısallık bulunmuştur. Her iki grupta da DMN ve oksipital korteks arasındaki daha fazla antikorelasyon olması dikkat kontrolünün daha iyi olmasını desteklemektedir.
Posner ve Ark., 2013 [100]	22/20	(7-12)/(7-12)	Dorsolateral prefrontal korteks, ventral striatum	Yürütücü dikkat ağı ve duygusal regülasyon olmak üzere iki sinir devresinde azalan bağlantısallık olduğu rapor edilmiştir.
Chabernaud ve Ark., 2012 [101]	37/37	(7-12)/(8-13)	DMN bölgeleri	Lateral temporal korteks ile lateral/medial oksipital girus ve temporoparietal kavşak ile lingual girus arasında azalmış bağlantısallık, medial prefrontal korteks ile subramarjinal girus ve hipokampal formasyon ile angular girus arasında artmış bağlantısallık gözlenmiştir.
Costa Dias ve Ark., 2013 [102]	35/64	(7-12)/(7-12)	Beynin ödül merkezi (nucleus accumbens-NAcc)	NAcc ile medial frontal girus, left anterior prefrontal korteks, ventromedial prefrontal korteks arasında azalan bağlantısallık, talamus, sağ inferior parietal lob ve posterior insula arasında artan bağlantısallık görülmüştür.
Mennes ve Ark., 2011 [103]	17/17	(8-13)/(8-13)	Frontal operkulum, insula, anterior tamamlayıcı motor alan, anterior singulat korteks (ACC), subramarjinal girus, mid-oksipital girus, kaudat, talamus	Sol kaudat ile ventromedial prefrontal korteks ve sol talamus ile lingual girus arasında azalan bağlantısallık, sağ subramarjinal girus ile ACC, PCC, ve sağ kaudat ile ACC, sağ frontal operculum ile kaudat, sağ kaudat ile sol kaudat, frontal operkulum ile sağ prekuneus arasında artan bağlantısallık gözlenmiştir.
Sun ve Ark., 2012 [104]	19/23	(11-16)/(11-16)	Dorsal anterior singulat korteks (dACC)	dACC ile sol dorsomedial prefrontal korteks, sağ posterior singulat korteks, sol retrosplenial korteks, sol lingual girus arasında azalan bağlantısallık görülmüştür.
Mills ve Ark., 2012 [105]	70/89	(7-11)/7-11)	Talamus	Oksipital parietal talamus ile sol putamen ve ve sağ kaudat, somatosensori ve temporal talamus ile bazal ganglion, prefrontal talamus ile putamen arasında artan bağlantısallık görülmüştür.
Cao ve Ark., 2009 [106]	19/23	(11-16)/(11-16)	Putamen	Putamen ile DMN bölgeleri arasında azalmış negatif bağlantısallık ve putamen ile frontolimbik bölgeler arasında azalmış bağlantısallık bulunmuştur.

Tablo 2.8. DEHB-(dh-fMRG): ICA tekniği ile gerçekleştirilen çalışmalar

Çalışma	Sayı DEHB/ kontrol	Yaş aralığı DEHB/kontrol	İncelenen bölgeler	Bulgular
Sanefuji ve Ark. 2017 [107]	165/170	(7-17)/(7-17)	Kortiko-striatal ve dikkat ağları	DEHB'li çocukların alt tiplerini yansıtan kortiko-striatal ve ventral dikkat ağlarındaki işlevsel bağlantısallığın bir çift ayrışması bulunmuştur. Hiperaktif-dürtüsel alt tip kortiko-striatal ağında, dikkatsizlik alt tipinde ise sağ ventral dikkat ağında artan bağlantısallık görülmüştür.
Bos ve Ark., 2017 [108]	35/36	(6-18)/(6-18)	Frontal kontrol ağı ve DMN	DMN ve frontal kontrol ağında bulunan bilateral medial prefrontal korteks ve sağ inferior frontal kortekste artan fonksiyonel bağlantısallık görülmüştür. Ayrıca DEHB'li çocuklarda daha yaygın mekansal işlevsel bağlantı modeli bulunmuştur.
Park ve Ark., 2016 [109]	Çocuk: (28/28) Genç: (28/28)	(7-9.9)/(10-19) (7-9.9)/(10-19)	Tüm beyin (11 dinlenme hali ağı)	Hiperaktif ve dürtüsel davranışlarla ilişkili olan frontoparietal ağ yaş ve grup arasında anlamlı etkileşim göstermiştir. Fonksiyonel bağlantısallık sonuçları ile tahmin edilen ve gerçek zeka katsayı (Intelligence Quotient-IQ) skorları %10 hata ile anlamlı korelasyon göstermiştir.
Ho ve Ark., 2015 [110]	Veri Seti-1: 15/12, Veri Seti-2: 10/12	(8-11)/(8-13)	Duygusal/Limbik ağ	Üç ay arayla tekrarlanan çalışmada duygusal ağdaki artan bilateral amigdala ve azalan sol orbitofrontal bağlantısallık olarak görülen değişiklik duygusal ağda fonksiyonel entegrasyonda bozulmanın olduğunu göstermiştir. Tekrarlı alışma hipotezi desteklemiştir.
Kessler ve Ark., 2014 [111]	133/288	(9-15)/(9-16)	Dinlenme hali ağları	Kognitif kontrol bölgelerinden olan dorsolateral prefrontal korteks ve anterior singulat korteksteki yapısal anormalliklerle birlikte azalan DMN ve görev pozitif ağ ayrımı gözlenmiştir. DMN, dorsal dikkat ağı, görsel ağda değişen yapısal bozukluklarla birlikte bu ağlar arasında bağlantısallıkta değişiklikler görülmüştür.
Choi ve Ark., 2013 [112]	20/20	(6-16)/(6-16)	Tüm beyin (12 dinlenme hali ağı)	Lineer regresyon analizinde, sessiz ağ ile sensorimotor ağ arasında anlamlı yaş grup etkileşimi görülmüştür ancak fonksiyonel bağlantısallıkta anlamlı farklılık yoktur. Posterior DMN ile anterior DMN arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta, kontrolde yaşla birlikte eğim artarken DEHB'de artma olmamıştır.
Qiu ve Ark., 2011 [113]	15/15	(10-15)/(10-15)	Tüm beyin	Anterior singulat korteks, posterior singulat korteks, sol lateral prefrontal korteks ve sol talamusta azalan bağlantısallık, posterior medial frontal kortekste artan bağlantısallık görülmüştür.

3. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

3.1. Materyal

3.1.1. Veri Seti

Tez çalışmasına, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran kız ve erkek hastalardan 9-16 yaş aralığında hiç tedavi başlangıcı olmayan DSM IV TR tanı ölçütlerine göre DEHB tanısını ilk kez alan hepsi sağ elini kullanan 38 çocuk dahil edilmiştir. Yaygın gelişimsel bozukluklar ve özgül öğrenme güçlükleri dâhil psikiyatrik eş tanısı olan, bilinen nörolojik, metabolik, endokrin hastalığı olanlar çalışmaya dâhil edilmemiştir.

Kontrol grubu olarak yaş açısından hasta gruplarıyla bire bir eşleştirilmiş, ebeveynleri ve kendileri gönüllü olan, Wechsler Çocuklar İçin Zekâ Ölçeği ile değerlendirilmesi yapılarak IQ değeri 85 üzeri olan, herhangi bir psikiyatrik ve kronik hastalığı bulunmayan, hepsi sağ elini kullanan kız ve erkek çocuktan oluşan toplamda 31 kişiden görüntü edinimi gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya ait veri grubu demografik bilgileri detaylı olarak Tablo 3.1'de verilmiştir. Fonksiyonel görüntüleme esnasındaki istemsiz baş hareketlerinin belirlenen eşik miktarından fazla olması ve anatomik görüntüdeki bozukluklar gibi değerlendirme ölçeklerine bağlı olarak bazı veriler çalışmanın dışında bırakılmıştır.

Tez çalışması kapsamındaki çocukların ebeveynlerinden çocuklarına dair bilgiler içeren sosyodemografik veri formu, Conners Ebeveyn Derecelendirme Ölçeği, öğretmenlerinden ise Conners Öğretmen Derecelendirme Ölçeği doldurmaları istenmiştir.

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulunca 06/12/2013 tarih ve 2013/689 sayılı kararı ile onaylanmıştır. DEHB ve kontrol grubunu oluşturan çocuklara planlanan araştırmanın amaçları ve yapılış biçimi anlatılarak velilerinden yazılı onayları alınmıştır.

Tablo 3.1. Veri seti demografik bilgileri

	Kullanılabilir veriler		Kullanılamaz veriler	
	Kontrol	DEHB	Kontrol	DEHB
Cinsiyet (K/E)	10/12	3/17	0/9	1/17
Yaş aralığı	(9-16)	(9-16)	(9-16)	(9-16)
Ortalama yaş (standart sapma)	12.77(±1.9)	11.6 (±2.45)	11.25(±1.98)	10.8(±2.38)

3.1.2. Fonksiyonel Görüntülerin Elde Edilmesi

Bu tez çalışmasında beynin fonksiyonel ve anatomik MR kaydı, Erciyes Üniversitesi Mustafa Eraslan ve Fevzi Mercan Çocuk Hastanesi, Çocuk Radyoloji bölümünde bulunan 1.5 Tesla, Siemens Magnetom Aera marka manyetik rezonans cihazı ile 20 kanallı bir baş koili kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

T1 ağırlıklı anatomik görüntülerden önce fonksiyonel MR çekimi gerçekleştirilmiştir. BOLD verileri T2 ağırlıklı eko-planar görüntüleme ile aksiyal düzlemde faz kodlaması ile anterior posterior olarak elde edilmiştir. Tekrarlama süresi (Repetition Time-TR) 2800 ms ile 25 ms süren eko süresi (Echo Time-TE) kullanılmıştır. Görüş alanı (field of view-FOV):192 milimetre, düzlem çözünürlüğü: 2x2 mm, sapma açısı: 90°, dilim sayısı: 36 ve dilim kalınlığı: 3 mm olacak şekilde ayarlanmıştır. 9 dakika 44 saniye süren fonksiyonel görüntüleme ile 205 hacim elde edilmiştir. Görüntüleme başlamadan önce kişilere çekim esnasında rahat ve dinlenir vaziyette durmaları, uyanık kalmaları, hareket etmemeleri, özel bir şey düşünmemeleri ve mırıldanmamaları uyarısı yapılmıştır. Şekil 3.1’de MR çekim süreci verilmektedir.

3.1.3. Anatomik Görüntülerin Elde Edilmesi

Sagittal düzlemde elde edilen T1 ağırlıklı anatomik görüntüleme için TR: 1900 ms ile 2.670 ms süren TE kullanılmıştır. İzotropik rezolüsyonu 1.3 mm, matris ise 256x256

voksel seçilmiştir. 4 dakika 18 saniye süren anatomik görüntüleme ile 192 kesit elde edilmiştir. Elde edilen T1 ağırlıklı MPRAGE görüntüleri fonksiyonel görüntülerin ön işleme esnasında katılımcıların beyinlerinin anatomik yapılarıyla bağdaştırılmasında kullanılmıştır.



Şekil 3.1. Fonksiyonel ve anatomik MR görüntü elde edinimi

3.2. Önışleme Aşamaları

Elde edilen fMR ve görüntülerinin başarılı bir şekilde analiz edilerek hassas, tutarlı ve doğru sonuçlara ulaşılabilmesi için çeşitli ön işleme basamaklarından geçmesi gerekmektedir. BOLD ve MPRAGE görüntülerinin dahil olduğu uzaysal görüntü önışleme MATLAB tabanlı istatistiksel parametrik haritalama (Statistical Parameter Mapping-SPM) yazılım ile gerçekleştirilmiştir. İlk önce elde edilen anatomik görüntüler DICOM formatından 3 boyutlu NIFTI, fonksiyonel görüntüler ise dört boyutlu NIFTI formatına dönüştürülmüştür çünkü SPM doğrudan DICOM görüntüleri ile çalışmamaktadır. İkincil olarak her çocuğun BOLD verilerine ait ilk beş görüntüsü MR

sinyal değişiklikleri ve çocukların MR adaptasyon kaynaklı oluşabilecek problemlerden kaçınabilmek için atılmıştır. Her çocuğa ait verinin geriye kalan 200 fonksiyonel görüntüsü ile önışleme aşamaları başlatılmıştır.

Kısaca tez çalışmasında gerçekleştirilen önışleme aşamasını özetlersek;

-Yeniden hizalama: Hareket kusurları volümler boyunca pikseller hizalanarak yeniden hizalama aşaması ile giderilmiştir. Yeniden hizalama yapılmadığı takdirde yanlış pozitif aktivasyonlara sebep olmaktadır.

-Bağdaştırma: Fonksiyonel görüntüler ile anatomik görüntüler birbirlerine hizalanmıştır.

Normalizasyon: Görüntüler standart bir uzaya Montreal Nöroloji Enstitüsü (Montreal Neurological Institute-MNI) şablonuna normalize edilmiştir. Bu sayede bireysel farklılıklar ortadan kaldırılarak grup analizi için imkan sağlanmıştır.

Uzaysal yumuşatma: Gürültü azaltılarak sinyal/gürültü oranı artırılmıştır.

Bahsedilen bu önışleme aşamaları alt başlıklar halinde dataylı bir şekilde bu bölümde sunulmaktadır.

3.2.1. Hareket Artefaktlarının Düzeltilmesi

Deneğin hareketi, fonksiyonel verilerin analizi için ciddi bir sorun teşkil etmektedir. Kauçuk gibi fiziksel kısıtlayıcıların kullanılmasıyla bile fonksiyonel tarama boyunca kafa hareketleri tamamen elimine edilememektedir. Kafa hareketleri fonksiyonel zaman serilerinin ardışık hacimlerinin bir film gibi görüntülenmesi ile elde edilebilir. Kafanın büyük hareketine yani voksel boyutundan daha büyük hareketlere sahip fonksiyonel zaman serileri ciddi şekilde bozulabilir ve son işlemler algoritmaları ile kolayca düzeltilemedikleri için daha ileri analizlerden önce atılmalıdır. Voksel boyutundan daha az küçük kafa hareketleri, nispeten küçük BOLD sinyal değişikliklerini maskeleyen etkiler üretebilir ve yeniden hizalama algoritmaları kullanılarak düzeltilmelidir. $I_i(x)$ ve $I_k(x)$ 'yi bir dizi T tekrarlı fonksiyonel ölçümler içerisinde i ve k zamanlarında toplanan iki görüntü (2-D veya 3-D) olarak düşünelim. $I_i(x)$ ve $I_k(x)$ 'nın birbirleriyle geometrik dönüşüm $T[x]$ ile bağlantılı olduğunu varsayalım, böylece

$$I_k(T[x]) \approx I_i(x) \quad (3.1)$$

Yeniden hizalama algoritmaları, deneğin hareketi nedeniyle iki görüntü arasındaki farklılıkları en aza indiren T dönüşümünü bulma problemiyle uğraşır.

En genel olarak geliştirilen algoritmalar, bir referans görüntü (örn, zaman serisinin T/2 taraması) ve zaman serisinin diğer görüntüleri arasındaki uyumsuzluğu azaltan dönme-öteleme parametrelerinin yinelemeli hesaplanması temellidir [114–117].

Bu yeniden hizalama süreçleri aşağıdaki adımlara dayanmaktadır:

- Dönüştürülmüş görüntü $I_k(T[x])$ ile referans görüntü $I_{T/2}(x)$ arasındaki uzaysal farklılığın ölçümü.
- T'yi tanımlayan parametrelerin değerlendirilmesi
- T belirlendikten sonra (interpolasyon metodu) I_k 'nin yeni değerlerinin belirlenmesi.

fMRI veri analizinde yaygın olarak kullanılan T[x]'in katı cisim hipotezine dayanan bir dönme-öteleme dönüşümü güçlü bir yöntemdir. Bu hipotez ile T[x] dönüşümü, iki boyutlu görüntülerin yeniden hizalanması durumunda öteleme hareketini (x, y, z yönünde), 3 boyutlu katı bir cismin hareketi ise 3 yönde öteleme ve 3 yönde döndürme hareketi olarak ifade edilmektedir. Kafa, 3 boyutlu bir nesne olduğu için MR çekimi sırasında hem 3 yöne hareket edebilmekte hem de 3 yönde dönme yapabilmektedir.

Öteleme parametreleri (x, y, z) ve dönme parametreleri ise x eksenini etrafında döndürme, y eksenini etrafında döndürme, ve z eksenini etrafında döndürme, ile tanımlanmaktadır. Referans görüntü ile sonraki görüntü arasındaki farkı nihayetinde 6 parametre ile (Tx, Ty, Tz, Rx, Ry, Rz) ifade edilmiştir.

İki görüntü arasındaki vokselle-vokselle oranı Eşitlik 3.2'deki gibi tanımlanırsa,

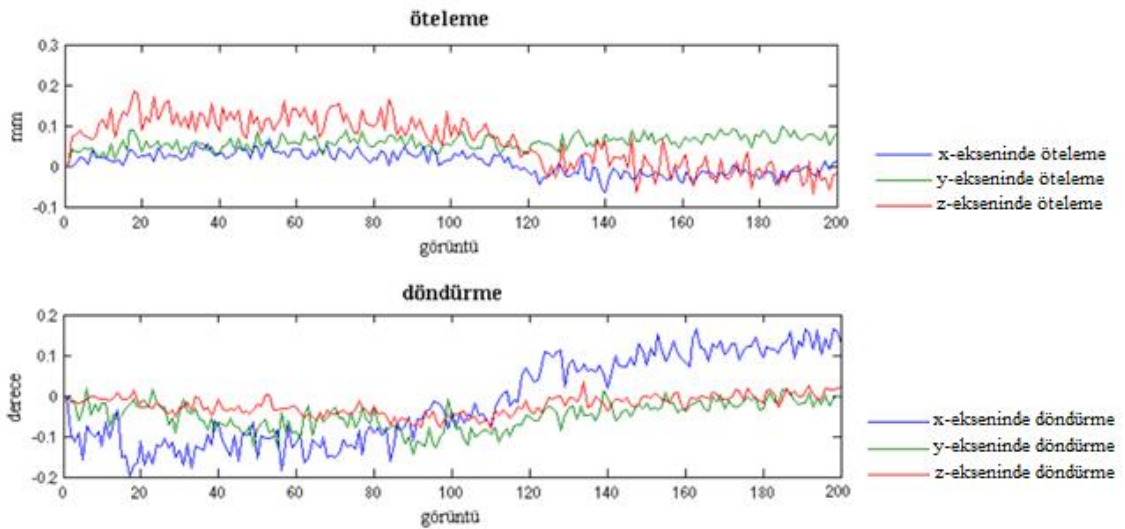
$$r(x) = I_k(T[x])/I_{T/2}(x) \quad (3.2)$$

algoritma aralarındaki yanlış eşleştirme derecesini, $\{I_{T/2}(x) \geq 0.215 \max(I_{T/2})\}$ şartını sağlayan tüm vokseller için (yani, beyin içindeki tüm vokseller) r(x)'in ortalama m_r ve standart sapma σ_r 'sini hesaba katarak Eşitlik 3.3 ile hesaplanmaktadır.

$$E = \sigma_r/m_r \quad (3.3)$$

daha sonra şablon ile hedef görüntü arasındaki yanlış eşleştirme derecesini ölçmek için kullanılır. $I_K(T[x])$, $I_{T/2}(x)$ 'e tekrar hizalandığında, $r(x)$ sabit bir değerdir ve sonuç olarak E küçüktür. Aksi durumda; $I_K(T[x])$, $I_{T/2}(x)$ 'e tekrar hizalanmadığında, oran E büyüktür ve yeni iterasyonlar hesaplanır [29].

Tez çalışmasında referans görüntü olarak 200 fonksiyonel görüntünün ilk görüntüsü seçilmiş olup diğer 199 görüntü ilk görüntüye göre yeniden hizalandırılmıştır. Böylece elde edilen parametrelerin büyüklükleri referans görüntüye göre yeniden hizalanan diğer görüntülerin herbirinin ne kadar düzeltildiğini ifade etmektedir. Altı parametreye bakıldığında herhangi bir parametre ötelemede 0.3 mm'den ve dönmeye ise 0.3°'den büyük ise bu katılımcıya ait veri elenmiştir. Referans büyüklükler olarak seçilen 0.3 mm ve 0.3° yeniden hizalama parametreleri fMRG çalışmaları için çok hassas bir büyüklüktür. Şekil 3.2'de bir katılımcıya ait yeniden hizalama parametreleri sunulmuştur. Bu örnekte kontrol grubuna ait bir kişi fonksiyonel görüntüleme boyunca 0.2 mm ve 0.2°'den daha az hareket etmiştir.



Şekil 3.2. Kontrol grubundaki bir çocuğa ait yeniden hizalama sonucu parametre büyüklükleri

fMRG çalışmaları için en önemli eleme kriteri olan bu aşamada seçtiğimiz referans büyüklükle bulgularımızın güvenilirliğinin artırılmış olmasıyla birlikte yanlış pozitif aktivasyonlar minimuma indirgenmiştir.

3.2.2. Fonksiyonel ve Anatomik Veri Setlerinin Bağdaştırılması

Tipik bir fMRI ölçümü, fonksiyonel zaman serilerinin toplanmasından önce veya sonra, ilgilenilen bir bölgeyi veya tüm beyni kapsayan anatomik görüntülerin toplanmasını içerir. Bu görüntüler, verilerin standart uzayda mekansal normalizasyonu ve ayrıca istatistiksel haritaların daha iyi görselleştirilmesi için kullanılır. Anatomik görüntüler, fonksiyonel hacimler şeklinde aynı mekansal parametreler ile (pozisyon, görüş alanı, kalınlık) 2-D T1 ağırlıklı sekanslar (2-D anatomik referans) kullanılarak toplanabilir. Bu durumda, fonksiyonel ve anatomik çekimler arasındaki aralıkta belirgin bir hasta/kişi hareketi olmadığı varsayımıyla, fonksiyonel ve anatomik hacimler arasındaki görüntü bağdaştırma basitçe zaman serilerinin her bir hacmi için fonksiyonel dilim yığınının eş düzlemsel anatomik dilim yığının üzerine yerleştirilmesiyle elde edilir. Fonksiyonel haritalar böylelikle ya dilimlerin anatomik yığını üzerine ya da dilimlerin fonksiyonel yığını üzerine yerleştirilebilir.

Bununla birlikte, fonksiyonel haritaların daha karmaşık görselleştirilmeleri elde edilmek isteniyorsa (örn. kişinin korteksinin katlanmış veya şekil değiştirilmiş rekonstrüksiyonları kullanılarak), kişinin tüm beyninin anatomik referans görüntüleri genellikle 3-D (örn. 3 kodlama gradyanı ile) T1 ağırlıklı sekanslar kullanarak toplanır. Bu sekanslar, nispeten kısa zaman aralığında (tüm beyin görüntüleme için 8-20 dakika) beyaz ve gri madde arasında çok iyi uzaysal çözünürlük ($1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$) ve yüksek kontrast sağlarlar. Bu 3-D anatomik görüntüler toplandığında, fonksiyonel ve anatomik veri setlerinin görüntü bağdaştırılması, T2* ağırlıklı ölçümlerin MR-tarayıcı dilim pozisyon parametreleri üzerindeki (dilim sayısı, dilim kalınlığı, dilimler arasındaki boşluk, düzlem içi çözünürlük, görüş alanı, okuma içerisindeki açılar ve offsetler, faz ve z yönleri) ve T1 ağırlıklı 3-D ölçümün eş parametreleri üzerindeki bilgiler kullanılarak elde edilir. Yine, temeldeki varsayım, fonksiyonel ve anatomik çekimler arasında kişilerin hareket etmediğidir. Bununla birlikte, küçük kafa hareketleri hariç tutulamayacağından, bu durumda görüntü bağdaştırmanın doğruluğu çeşitli konum-temelli, kenar-eşleştirme ve diğer otomatik bağdaştırma algoritmaları aracılığıyla elde edilir. Bu algoritmalar, anatomik ve fonksiyonel veriler arasında doğru bir görüntü bağdaştırmayı sağlayan bir uzaysal dönüşüm üretir. Fonksiyonel zaman serilerinin her bir hacmine bu uzaysal dönüşüm uygulanarak, fonksiyonel zaman dilimlerinin doğrudan anatomik referans hacmine bağlı olduğu fonksiyonel verilerin

yeni bir 4-D görünüşünü üretmek mümkündür. Ayrıca, bu 4-D görünüş, grup analizi için, birden fazla kişinin zaman serilerinin birleştirilmesini mümkün kılar [29].

3.2.3. Uzaysal Normalizasyon

Denekler arasında fonksiyonel aktivasyonun uzaysal konumlarının karşılaştırılması, fMRG çalışmalarında her bir beyni standart bir uzayda normalize ederek yapılmaktadır. Yaygın olarak kullanılan standart anatomik referans Talairach ve Tournoux atlasında tanımlanan stereotaksik uzay olmakla birlikte SPM’de MNI şablonu kullanılmaktadır. fMRG’de grup analizlerinde gerekli adımlardan biri doğru ve geçerli uzaysal normalizasyon olup bu tez çalışmasında SPM seçenekleri kullanılarak her tarama SPM ile desteklenen MNI şablonuna normalize edilmiştir. Standart SPM normalize şeması normalize edilecek görüntü ile bir veya birden çok görüntünün lineer kombinasyonu arasındaki farkın karesinin toplamını minimize etmektedir. Normalizasyonun ilk adımı optimal on iki parametrelili affine transformasyonunu belirlemektedir. İlk önce başın tamamının (kafatası dahil) şablona eşleştirilmesi gerekir. Sonrasında şablon voksellere uygun ağırlık verip beyinler eşlenerek kayıt ilerler. Bayes bir yapı kullanılır ve böylece girilen kayıt eğrilme parametrelerinin posterior çözüm ihtimalini maksimize etmesi için çözüm arar. Affine kaydıdan sonra sırada üç boyutlu ayırık kosinüs dönüşüm temel fonksiyonlarının lineer kombinasyonu bakımından nonlineer deformasyonlarını saptamak vardır. Olağan seçenekler 1176 parametrelili deformasyon alanlarını (dikey yöndeki üç deformasyonun kofaktörleri) kodlar. Deformasyonun koşula göre (posterior) saptamasını yapabilmek için eşlenen görüntüler ile şablon (olasılık terimi) arasındaki rezidüel farkın karesini ve deformasyon alanlarının eğme enerjilerini (önceki terim) minimize etmeyi kapsar.

Normalizasyon özellikle gruplar arası karşılaştırmalar yapıldığında, bilhassa bir grupta yapısal bir patoloji varsa önemlidir. Eğer beyin bölgeleri bireyler arasında düzgün bir şekilde sıralanmazsa duyarlılık kaybolur, bunun sonucunda yanlış pozitifler ortaya çıkar [118].

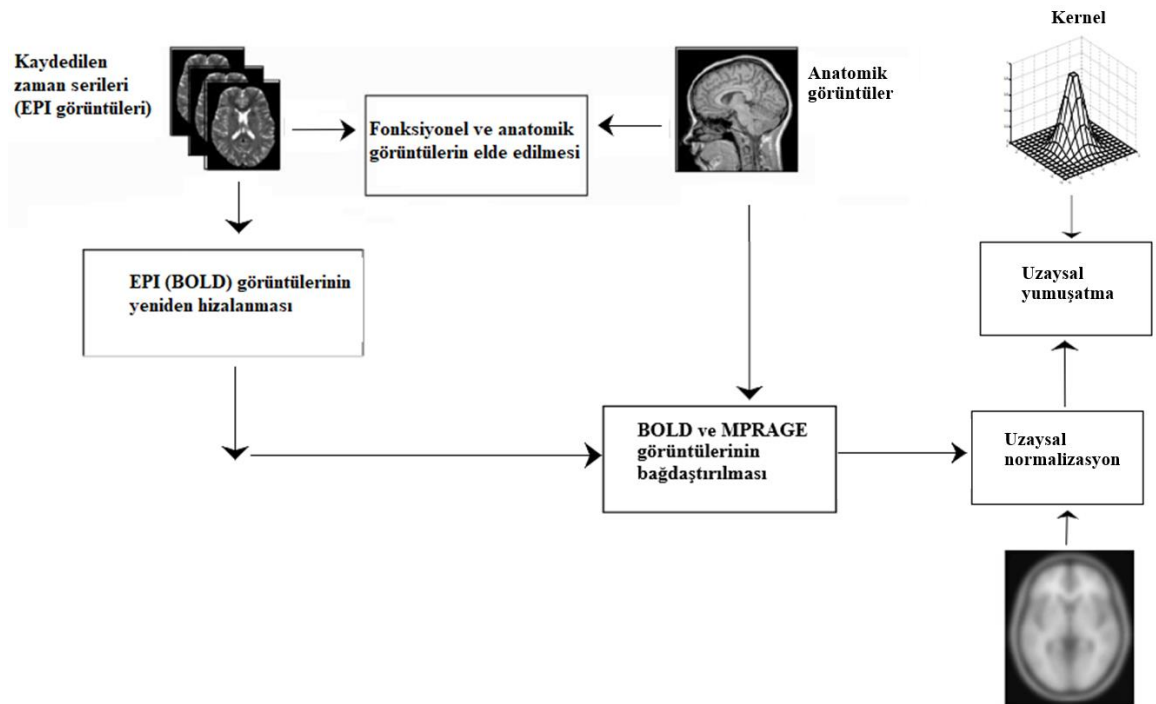
3.2.4. Uzaysal Yumuşatma

Uzaysal yumuşatma en genel anlamda komşu voksellerin ortalamasını almaktır. Komşu voksellerin yakın değerler alması beklenmektedir. Çünkü benzer şekilde aktive olup

benzer şekilde kan akımı artacağı için çok farklı olmamaları gerekir. Eğer aşırı farklıysa bu durumun gürültüden kaynaklandığı düşünülmektedir. Yumuşatma işlemi ile ortalama aldığımızda gürültü azalmakta sinyal ise aynı kalmaktadır. Bu sayede, sinyal/gürültü oranı (signal-to-noise ratio-SNR) artar. Yumuşatmanın yan etkisi çözünürlüğü azaltarak görüntüyü biraz bulanıklaştırmasıdır.

Ortalama alınırken yarı yükseklikteki tam genişlik değeri (Full Width at Half Maximum-FWHM) ile hangi genişlikte bir Gaussian kullanılacağı belirlenir. Ortalama alınırken her voksele farklı ağırlık verilir. Merkezdeki vokselle en yüksek ağırlık (Gaussian tepesi) ile, komşu vokselle düşük ağırlık (Gaussian kenarı) ile çarpılır. FWHM yüksek tutulduğunda komşu vokselin ağırlığı artarak daha çok yumuşatma yapılmış olur böylece SNR artar ancak çözünürlük zarar görür. FWHM düşük tutulduğunda ise çözünürlükten kaynaklanan bozulma daha az olur. FWHM ideal değeri genelde 6 mm olup bu çalışmada da 6-mm FWHM izotropik Gauss Kernel kullanılarak görüntüler yumuşatılmıştır.

Tez boyunca uygulanan görüntü ön işleme aşamaları Şekil 3.3'te şematik olarak özetlenmiştir.



Şekil 3.3. fMRG'de ön işleme aşamaları

3.3. Görüntü (Veri) İşleme

3.3.1. Genelleştirilmiş Lineer Model

Tez çalışmasındaki ve literatürdeki fMRG analizlerinin temeli genelleştirilmiş lineer modele dayanmaktadır. Bu analizde; fMRG verilerinin istatistiksel analizi, verilerin, gözlemlenen nörofizyolojik tepkilerin ilgili bileşenlere, karıştırıcılara ve hataya modellenmesi ve hata varyansı ile ilgili olarak farklı etkiler hakkında çıkarımlarda bulunulmasını gerektirmektedir. Bu durum farklı deneysel uygulama ile ilişkilendirilen varyansın, hata ile ilişkilendirilen varyans ile direkt karşılaştırması olarak ele alınabilir.

GLM analizi, bir duruma veya başka birine atanan taramalar üzerindeki basit T testleri, fMRG'de gözlemlenen yanıtlar ve uyaran fonksiyonları arasındaki korelasyon katsayıları, çoklu lineer regresyon kullanılarak yapılan çıkarımlar, lineer zaman değişmez modeller kullanılarak tahmin edilen uyarılmış yanıtlar ve olaya bağlı tepkileri tahmin etmek için seçici ortalamaları içerir. Matematiksel olarak, diğer yaklaşımlar ile arasındaki farklılığı deney tasarımını kodlayan tasarım matrisi oluşturur. Korelasyon katsayısı, fMRG'de oldukça popüler kullanıma sahiptir [119]. Bir korelasyonun önemi, uyartım fonksiyonu üzerindeki verilerin regresyonu için eşdeğer T istatistik testinin önemi ile aynıdır. T istatistiği bölgesel etkilerin önemini değerlendirmenin daha çok yönlü ve jenerik bir yolunu sağlamaktadır [29].

GLM, gözlemlenen cevap değişkeni Y 'yi, açıklayıcı değişkenler X 'in doğrusal bir kombinasyonu ve iyi yönde bir hata terimi açısından ifade eden $Y = X\beta + \varepsilon$ şeklinde bir denklemdir. GLM, "kovaryans analizi" veya "çoklu regresyon analizi" olarak farklı şekillerde bilinir ve sonlu dürtü yanıtı modelleri gibi lineer konvolüsyon modellerini daha ayrıntılı bir şekilde ortaya koymak açısından farklılık için "T testi" gibi daha basit değişkenleri içermektedir. Açıklayıcı değişkenler (ör, tasarlanan etkiler veya karıştırıcılar) içeren X matrisi, tasarım matrisi olarak adlandırılır. Her tasarım matrisi sütunu, deneye yerleştirilmiş bazı etkilere karşılık gelir veya sonuçları karıştırır.

3.3.1.1. Tasarım Matrisi

Tasarım matrisi, hem eş değişkenler hem de indikatör değişkenler içerebilir. X 'in her sütunu ilgili bilinmeyen bir parametre içermektedir. Bu parametrelerden bazıları ilgi dahilinde olmaktadır (ör. belirli bir sensorimotor veya bilişsel durumun etkisi veya reaksiyon zamanındaki hemodinamik yanıtların regresyon katsayısı). Kalan parametreler ilgi dahilinde olmayacak ve karıştırıcı etkilere ait olmaktadır (ör. belirli bir nesne olmanın etkisi veya küresel aktivitede voksel aktivitesinin regresyon eğrisi).

Yanıt değişkeni üzerindeki etkiler, bu koşulların (yani, hemodinamik yanıt fonksiyonu ile yumuşatılmış olan taşıyıcılar) mevcudiyetinin fonksiyonları olarak modellenir ve tasarım matrisinin ilk dört sütununu oluşturmaktadır. Daha sonra, sinyalde örtüşen biyoritimler ve diğer yönelim terimleri gibi artefaktlardan kaynaklanan düşük frekanslı değişimleri modellemek veya kaldırmak amacıyla tasarlanmış bir dizi terim takip etmektedir. En son sütun tüm beyin aktivitesidir. Bu sütunların her birinin göreceli katkısı, standart en küçük kareler veya Bayes tahmini kullanılarak değerlendirilmektedir. Bu katkılarla ilgili klasik çıkarımlar, kişinin belirli bir lineer bileşime veya hepsinin bir arada olmasına bakıp bakmamasına bağlı olarak, T veya F istatistikleri kullanılarak yapılmaktadır. Bayesian çıkarımlar, katkının genellikle sıfır olan bazı eşikleri aştığı sonsal veya koşullu olasılıklara dayanmaktadır. Başlıca örtüşen biyoritimlerin ve modellenmemiş nöronal aktivitenin mevcudiyeti dolayısıyla GLM'deki hatalar geçici olarak otokorelasyona tabi tutulur. Bunu sağlamak için, GLM özünde olan küresel olmama veya hata terimleri arasındaki korelasyonları dahil etmek için genişletilmektedir [120]. Bu genelleme, bağımsız olarak dağıtılmış varsayımlar altında geleneksel serbestlik derecelerinden daha az olan etkin özgürlük dereceleri kavramını getirmektedir [29].

3.3.1.2. Kontrastlar

Tasarım matrisinde bir veya daha fazla sütunun kapsadığı ilgili etkileri değerlendirmek için, bir kontrast (yani, parametre tahminlerinin doğrusal bir kombinasyonu) kullanılır. Kontrast ağırlık vektörünün bir örneği, iki koşul tarafından uyarılan yanıtlardaki farkı karşılaştırmak için tasarım matrisindeki ilk iki duruma özgü regresör tarafından modellenen $[-1 \ 1 \ 0 \ 0 \ \dots]$ şekilde olacaktır. Bazen parametre tahminlerinin çeşitli kontrastları birlikte ilginç olabilmektedir. Örneğin, bazı deneysel faktörlerin çok terimli

[121] veya temel fonksiyon açılımlarını kullanırken Eşitlik 3.7'deki gibi bir tasarım uygulanır. Bu durumlarda, birlikte test etmek istediği etkilerin bir toplamı olarak düşünülebilen bir kontrast ağırlıkları matrisi kullanılır. Böyle bir kontrast aşağıdaki gibi gösterilebilir:

$$\begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 & \dots & \dots \\ 0 & 1 & 0 & 0 & \dots & \dots \end{bmatrix} \quad (3.7)$$

Bu kontrast, birinci veya ikinci parametre tahminlerinin önemini test edebilir [29].

3.3.2. Tohum Tabanlı Korelasyon Analizi

Bir tohum tabanlı korelasyon analizinde (seed-based correlation analysis-SCA), sonuçta ortaya çıkacak olan fonksiyonel bağlantı haritasını yönlendiren ilgilenilen bir bölge (region of interest-ROI) seçilir. Bu ROI tek bir voksel ya da daha genel olarak bir grup vokselde oluşan fonksiyonel bir bölge olabilir. SCA'nın amacı, beyinde ilgilenilen bölgedeki her bir vokselin fonksiyonel bağlantı gücünü tanımlayan tüm beyin haritasını elde etmektir. Sonuçta elde edilen harita, ilgilenilen tohum bölgesindeki tüm beyin fonksiyonel bağlantı örüntüsünü tanımlamaktadır.

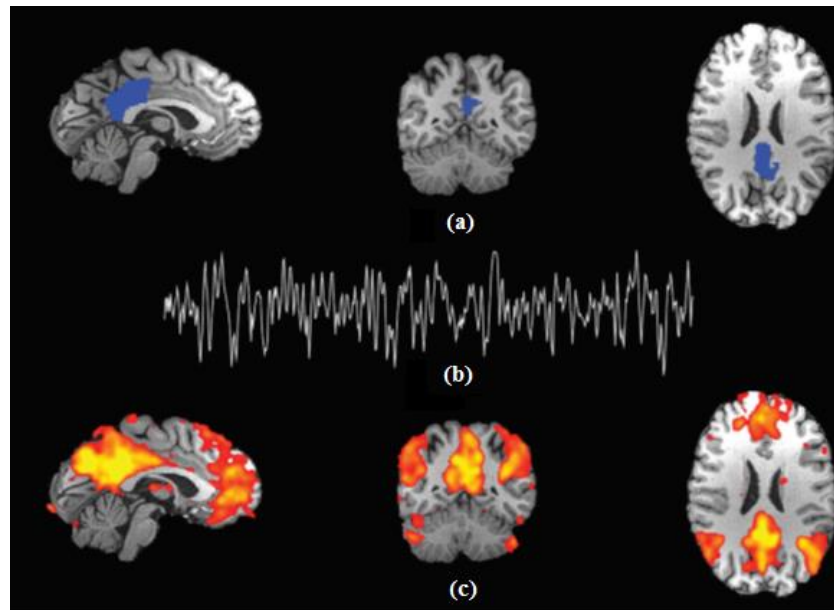
SCA'daki ilk adım uzaysal olarak tohum voksel kümesini veya ROI'yi tanımlamaktır. Genellikle tohum, birden fazla voksel içeren beyin bölgesidir ve bölgenin tanımlanması tohum bölgesinin sınırlarının neresi olduğunu yani hangi voksellerin dahil olup ve olmadığını belirlemeyi de kapsamaktadır. ROI tanımlamada uygun atlaslar ve veriye dayalı yaklaşımların kullanımını içeren çeşitli yaklaşımlar mevcuttur. Genel olarak, bölgenin yerini saptamak ve sınırları tanımlamak için veriye dayalı bir yaklaşım kullanmak, atlas temelli yaklaşımlar ile karşılaştırıldığında verideki gerçek fonksiyonel sınırların daha doğru bir tahminini sağlayabilir ve bu nedenle tercih edilen bir seçenektir.

Tohum ROI tanımlandıktan sonra, SCA'daki ikinci adım, her denekteki ROI'den BOLD zaman serilerini çıkarmaktır (Şekil 3.4). ROI, bir vokselde büyükse, tohum bölgesinin BOLD zaman serileri, örneğin, her zaman noktası için voksellerin ortalaması olarak hesaplanabilmektedir.

ROI zaman serileri elde edildikten sonra, bir sonraki adım her bir denek için tohum tabanlı bağlantı haritasını hesaplamaktır. Bunu elde etmek için, herhangi bir vokselinin zaman serileri ile tohum ROI'nın zaman serileri arasındaki korelasyon katsayısı hesaplanır ve elde edilen korelasyon bilgisi, bağlantı haritasında ilgili vokselin yerine yazılır. Bu beyindeki tüm vokseller için tekrarlanır ve tüm beyin bağlantı haritası elde edilir. Elde edilen tohum tabanlı bağlantı haritası her denek için oluşturulur ve bu denek haritaları daha sonraki grup seviyesindeki analizlerde kullanılabilir.

Grup seviyesinde bir analiz yapılmadan önce, denekle ilgili korelasyon haritaları, Fisher'in r-z transformasyonu kullanılarak genellikle z skorlarına dönüştürülmektedir. Voksel tabanlı korelasyon değerlerine z transform uygulamak sayı aralığını değiştirmektedir, çünkü korelasyon değerleri -1 ile +1 aralığında iken z-değerleri alt ya da üst limitler ile sınırlı değildir. Değerlere z transformu uygulamak genellikle sonraki istatistiksel grup karşılaştırmaları için yararlı olmaktadır.

Her bireysel denek için hesaplanan tohum tabanlı fonksiyonel bağlantı haritaları, (korelasyon r değerleri veya z istatistikleri) daha sonrasında grup seviyesi analizlerine dahil edilebilir. Genel grup seviyesi analizlerinde, beyin bölgelerinden hangisi yada hangilerinin ortalama olarak tüm deneklerde tohum ROI ile en güçlü fonksiyonel bağlantıya sahip olduğu, hangi beyin bölgelerinde tohum bölgesindeki fonksiyonel bağlantının iki grup arasında farklılık gösterdiği sorularına cevap bulunabilmektedir [6].



Şekil 3.4. Tek denek üzerindeki tohum tabanlı korelasyon sonuçları [6]

Şekil 3.4.a'daki gibi PCC tohum olarak seçildiğinde bu bölgeden elde edilen BOLD zaman serileri (Şekil 3.4.b) ve bu zaman serilerine eşlik eden diğer tüm vokseller (Şekil 3.4.c) verilmektedir. PCC'nin tohum olmasıyla ilişkili bölgeler DMN'yi oluşturmaktadır. Burada olduğu gibi SCA tohumunun yerine bağlı olarak dinlenme durum ağlarını bulmak için de kullanılabilir.

Tez çalışmasında fMRG'de tohum tabanlı yaklaşım ile fonksiyonel bağlantısallığın hesaplanması, gösterilmesi ve analizi için hazırlanmış MATLAB tabanlı CONN araç kutusu kullanılmıştır. Bu araç kutusu voksel-voksel, tohum-voksel ve ROI-ROI analizlerine imkan tanımaktadır. Bu yazılımın hesaplama ve analiz süreçleri devam eden başlıklarda sunulmaktadır.

3.3.2.1. ROI Zaman Serileri

Fonksiyonel bağlantı ölçümleri tipik olarak tohum voksel analizi; seçilen tohum bölgesi ile beyindeki tanımlanmış olan tüm tohum bölgelerinin vokselleri arasındaki korelasyonun tohum bölgelerinin hepsi arasında yapılması şeklindeki analizine dayanırken, voksel voksel analizi beyindeki seçilen vokselin tüm beyin vokselleri ile korelasyonunun tüm vokseller için sırayla yapılmasına dayanır. Tez çalışmasında kullanılan CONN araç kutusu ile tohum bölgeleri standart olarak Brodmann alanları şeklinde tanımlanmıştır. Gelişen yeni sürümler ile tohum bölgeleri BA'lar dışında atlas, ağlar gibi çeşitli şekilde tanımlanması mümkün olmuştur. Ayrıca eğer yeni tohum bölgeleri tanımlanmak istenirse, WFU pickatlas dosyaları [122] veya SPM kaydetme fonksiyonelliği kullanılarak tanımlanan fonksiyonel maske dosyaları, metin dosyaları (ROI voksellerinin Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) koordinatlarını listeleme) ve çoklu ROI'lerin tek bir görüntü hacmi kullanılarak ortak olarak tanımlanabildiği atlas görüntü hacimlerini içeren standart uygulamalar kullanarak tohum alanlarının tanımlanmasına izin vermektedir. Her yeni ROI, aynı tanımlayıcı numarayı paylaşan voksellerle, örneğin, Talairach atlas [123] veya MNI uzayında karakterize edilir [124].

Ortalama BOLD zaman serileri, her bir ROI içerisindeki tüm voksellerde hesaplanmaktadır. Ayrıca zamansal kovaryans matrisinin temel bileşen ayrışmasından elde edilen ek zamansal bileşenlerin çıkarılmasına hem de bu orjinal BOLD sinyallerinin yüksek dereceli zamansal türevlerinin tahminine izin verir. Genel olarak, her bir tohum alanından Eşitlik 3.8 ile ROI zaman serileri hesaplanabilir:

$$x_{n,m}(t) = \sum_{v \in \Omega_x} w_m(v) \cdot \frac{\partial^n}{\partial t^n} BOLD(v, t) \quad (3.8)$$

Bu eşitlikteki $BOLD(v, t)$: t zamanında v vokselindeki BOLD zaman serilerini, Ω_x : tohum alanındaki vokselleri, m : PCA bileşeninin sırasını (düz ortalama için 0) ve n : zamansal türevin sırasını (orijinal sinyal için 0) temsil etmektedir.

Bir ROI içindeki ortalama BOLD sinyali ile kombinasyonunda, PCA bileşen sinyalleri, fonksiyonel bağlantı örüntülerinin çok değişkenli analizine izin verir [124].

3.3.2.2. Bileşen Tabanlı Gürültü Düzeltme Yöntemi

Dinlenme hali fonksiyonel bağlantısı, insan beyninin fonksiyonel mimarisini açığa çıkaran kendiliğinden oluşan içsel ağlarını gözler önüne serer. Bu tür ağları tanımlamak için kullanılan geçerli istatistiksel analiz, nöronal olmayan kaynaklara dayanan sahte korelasyonlar gibi olası girişimde bulunabilecek gürültü kaynaklarını ele almalıdır. Gürültünün çıkarılması dh-fMRG verilerinin güvenilirliğini artırmak için güçlü bir olasılıktır. Bunu başarmak için birkaç ön işleme adımı önerilmekle birlikte, bileşen tabanlı gürültü düzeltme yöntemi (component based noise correction method-CompCor) yaklaşımı ile gürültü birkez daha azaltılabilmektedir [125].

CompCor algoritmasındaki temel varsayım, gri cevher bölgelerindeki fizyolojik dalgalanmaları doğru bir şekilde modellemek için bir gürültü bölgesinden gelen sinyalin kullanılabilmesidir. Bu metod beyaz madde (White Matter-WM) ve beyin omurilik sıvısı (Cerebrospinal Fluid-CSF) zaman serilerinden temel bileşenler (her biri için 5 PCA) çıkarır. WM ve CSF vokselleri anatomik görüntülerin segmentasyonu yoluyla tanımlanmıştır.

Gürültü bölgesi, zamansal dalgalanmaların nöral aktivite tarafından modüle edilmesinin mümkün olmadığı ve esas olarak beyaz madde, ventriküller ve büyük damarlar gibi fizyolojik gürültünün bir yansıması olduğu alanlara karşılık gelir. Tez çalışmasında WM ve CSF CONN araç kutusuna karıştırıcı olarak eklenmiştir.

Ortalama BOLD zaman serileri bir ROI'den çıkarılarak çoklu regresyonlu bir GLM'de belirleyici olarak girilmiştir. Yeniden hizalama aşamasında elde edilen 6 hareket düzeltme parametresi ve ilk geçici türevlerine karşılık gelen regresörler, gri madde, WM

ve CSF ile birlikte, sırasıyla kafa hareketi, global gri madde sinyali, WM ve CSF ile ilgili varyansı ortadan kaldırmak için dahil edilmiştir.

CompCor metodundaki yaklaşım temel bileşen analizi kullanılarak aynı dokulardaki uzamsal olarak tutarlı gürültü bileşenlerini tahmin etmektir. Hareket düzeltmesi için açıkça kullanılmamasına rağmen bu metodun kalp ve solunum dalgalanmalarını da hesaba katarak, kafa hareketlerinin etkilerini en aza indirmeye yardımcı olabileceği önerilmiştir. Hareket artefaktları etkilenen görüntülerin büyük bölümünü bozmakla birlikte etkileri mekansal olarak tek tip değildir. Örneğin hareket bazı voksellerin zaman serisinde pozitif sapmaya, uzaysal olarak tamamen farklı bazı voksellerde ise negatif sapmaya neden olabilir. Voksellerdeki sinyal ortalamaları uzaysal olarak tamamen farklı istenmeyen sinyallerin birbirini iptal edebileceği riskini ortaya çıkarır. Anatomik CompCor yaklaşımının potansiyel gücü, WM ve CSF'den gelen çoklu sorunlu sinyalleri tanıyabilmesi ve böylece riski azaltmasıdır. CompCor metodunun bir diğer yararı gürültünün kaynağı ile MR sinyalinde meydana gelen değişiklikler arasında varsayım yapmamakta ve böylece potansiyel olarak hareketin gecikmeli ve doğrusal olmayan etkilerini hesaba katmayı kolaylaştırmaktadır. WM ve CSF'den gelen BOLD sinyal gürültüsü, CONN'da temel bileşen tabanlı gürültü düzeltme "CompCor" yöntemi ile karakterize edilmektedir [125].

Birkaç çalışma fMRG çalışmalarında bant geçiren filtreleme, baş hareket parametreleri, artefaktlar, solunum ve kardiyak sinyaller ve CSF ve WM bölgelerindeki BOLD sinyallerinin de dahil olduğu ancak bunlarla sınırlı olmadığı ön ilave aşamalarının önemini vurgulamıştır [26, 126–130]. Hareket ve fizyolojik gürültü faktörlerinin etkisini azaltmaya yardımcı olarak MRG'de fonksiyonel bağlantısallık analizinin geçerliliği ve sağlamlığı artırılmaktadır.

Belirlenmiş zamansal karıştırıcı faktörlerin herbiri daha sonra her vokseldeki zaman serilerinden geri çekilir sonuçta oluşan artık zaman serileri bant geçiren filtre uygulanmış gibidir. Özellikle voksel v ve zaman t 'de gözlemlenen her BOLD (v,t) sinyalinde zamansal karıştırıcı faktörlerin uzaklaştırılması şu şekildedir.

$$BOLD(v,t) = BOLD^*(v,t) - \sum_{n=1}^N a_n(v) * c_n(t) - \sum_{k=1}^K \sum_{n=1}^{M_k} b_{kn}(v) * d_{kn}(t) \quad (3.9)$$

$c_n(t)$ kişi ve duruma özgü zaman serileri ile açıkça veya bu sinyallerin (kişi hareket parametreleri gibi) zamansal türevleri olarak dolaylı şekilde tanımlanan N zaman karıştırıcılarını temsil eder. $d_{kn}(t)$ gürültü ROI'sinin M_k bileşen zaman serileri ile karakterize olan, K zaman ROI'leri ile dolaylı olarak tanımlanmış bozucu faktörleri temsil eder (örneğin ortalama sinyal esas bileşenler veya WM ve CSF alanları içindeki bu sinyallerin temporal türevleri) ve $a_n(v)$ ve $b_{kn}(v)$ lineer regresyon ile saptanan bu faktörlerin her biri için voksele spesifik ağırlıkları temsil eder [124].

Bir diğer gürültü bileşenlerini eleme aşaması zamansal filtreleme için tavsiye edilen bant geçiren filtreleme, genellikle BOLD sinyallerinin güç spektrumunun güçlü olduğu frekans aralığı olan 0.01 ila 0.1Hz'lik bir frekans penceresi ile gerçekleştirilmiştir. Tez çalışmasında CONN araç kutusu kullanılarak ilgili aralıkta BOLD zaman serileri filtrelenmektedir.

3.3.2.3. Lineer Fonksiyonel Bağlantısallık MRG Ölçümleri

CONN iki kaynak tohum bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın lineer ölçümlerine odaklanmıştır. Bu ölçümler Tablo 3.2'de verilen sıfır gecikmeli iki değişkenli korelasyon ve iki değişkenli regresyon katsayıları ve bunların ilgili çok değişkenli ölçümleri, yarı kısmi korelasyon ve çok değişkenli regresyon katsayılarıdır. İki değişkenli korelasyon ve regresyon katsayıları, tek başına düşünüldüğünde, BOLD zaman serilerinin, her bir kaynak çifti arasındaki doğrusal ilişki düzeyini ölçmektedir. Bunun aksine, yarı-kısmi korelasyon ve çok değişkenli regresyon katsayıları aynı anda birden fazla kaynağı dikkate alıp GLM kullanarak her bir kaynağın kendine özel katkısını tahmin etmektedir. İki değişkenli ve yarı-kısmi korelasyon analizlerinde, etki boyutları korelasyon katsayılarını temsil etmektedir. İki değişkenli ve çok değişkenli regresyon analizlerinde, etki boyutları, her bir hedef ROI'deki BOLD aktivitesinin % 1 değişikliği ile ilişkilendirilen her bir hedefteki BOLD aktivitesinin % değişimlerini temsil etmektedir. Denekler arası analizde ikinci aşamaya girmeden önce, standart ikinci seviye genel lineer modellerin normallik/normalite varsayımlarını geliştirmek için tüm iki değişkenli ve yarı-kısmi korelasyon ölçümlerine bir Fisher dönüşümü (ters hiperbolik tanjant fonksiyonu) uygulanmaktadır [124].

Tablo 3.2. Fonksiyonel bağlantısallığın lineer ölçümleri

İki değişkenli regresyon	$\mathbf{b} = (\mathbf{x}^t \cdot \mathbf{x})^{-1} \cdot (\mathbf{x}^t \cdot \mathbf{y})$
İki değişkenli korelasyon	$r = (\mathbf{x}^t \cdot \mathbf{x})^{1/2} \cdot \mathbf{b} \cdot (\mathbf{y}^t \cdot \mathbf{y})^{-1/2}$
Çok değişkenli regresyon	$\mathbf{B} = (\mathbf{X}^t \cdot \mathbf{X})^{-1} \cdot (\mathbf{X}^t \cdot \mathbf{Y})$
Yarı-kısmi korelasyon	$R = [(\mathbf{X}^t \cdot \mathbf{X})^{-1}]^{-1/2} \cdot \mathbf{B} \cdot [\mathbf{Y}^t \cdot \mathbf{Y}]^{-1/2}$

x ve y , iki BOLD zaman serisi vektörünü, X ve Y yatay bir veya birkaç x ve y vektörlerinin birleştirilmesiyle oluşturulan matrisleri ve $[\]$ parantezler ise bir matris içindeki tüm diagonal olmayan elementleri sıfırlama işlemi temsil etmektedir [124].

3.3.2.4. İkinci Seviye Analizi

Her denek için tohum-voksel bağlantısallık haritaları, ROI-ROI bağlantısallık matrisleri ve voksel-voksel analizlerinden voksel seviyesindeki fonksiyonel bağlantısallık ölçümlerinin hesaplanmasının ardından, bu ölçümlerin her biri daha sonra popülasyon düzeyinde tahminler ve çıkarımlar elde etmek için ikinci seviye bir genel lineer modele girilebilir. Spesifik hipotezler daha sonra, denekler arası kontrastlar (ör, iki denek grubu arasındaki fonksiyonel bağlantı modellerini karşılaştırmak), durumlar arası kontrastlar (ör., iki durum arasındaki görev-spesifik veya durum-spesifik bağlantı modellerini karşılaştırmak), kaynaklar arası kontrastlar (ör., iki tohum arasındaki fonksiyonel bağlantı modellerini karşılaştırmak) ve bu kontrastların kombinasyonlarını (ör. durum etkileşimleri ile grubu test etmek) kullanılarak test edilebilirler.

Nörogörüntüleme çalışmalarında sıfır hipotezi test etmekle ilişkili ortaya çıkan ve sıkça yaşanan istatistiksel sorunlardan biri çoklu karşılaştırma problemidir. Analizlerimizin beyindeki etkilerini lokalize etmek için tipik olarak beyinde farklı lokasyonlarda (yani her bir vokselde) pek çok test yaparız. Testler birbirinden bağımsız bir şekilde yapıldığında kütle tek değişkenli analiz olarak tanımlanmaktadır. Bu standart istatistikte p değeri eşliğinin 0.05 olması, sinyal olmadığında yanlış sonuç elde etme şansımızın %5 olduğunu kabul ettiğimiz anlamına gelir. Dolayısıyla ortalama olarak yaptığımız 20 testin 1'inde aslında gerçek bir etki yokken şans eseri önemli kabul edilen bir sonuç çıkacaktır. 20000 vokselde yapılan bir tüm beyin analizinde 0.05'lik bir p değeri eşliği kullanıldığında yani 20000 tek değişkenli test yürütüldüğü düşünülürse bunların %5'i, yani beyinde 1000 vokselde önemli görünecek, fakat vokselde

gerçek etki yoktur (yanlış pozitif). Bu örnekteki gibi fazla sayıda test yaptığımızda yanlış pozitiflerin sayısını kontrol etmek için bir çeşit düzeltme yapılması ve çoklu karşılaştırmalar sorununa değinilmesinin çok önemli olduğu ortaya çıkmaktadır. Karşılaştırmalarda uygun düzeltme olmadan çalışmanın sonuçları çok problemlili ve yorumlanamaz hale gelmekte çünkü hangi bulguların gerçek aktivasyonu ve hangilerinin yanlış pozitifleri yansıttığını bilmek mümkün değildir. Genel uygulamada nörogörüntüleme de uygulanan en yaygın iki çoklu karşılaştırmalar düzeltme yaklaşımları aile hata oranı (Family-wise error rate-FWE) ve yanlış keşif oran (False discovery rate-FDR) düzeltmesidir.

Tek bir bireysel test yerine tüm test ailesine eşik olabilmesi için bir p değeri ayarlayarak bir test ailesi boyunca düzeltme yaklaşımı FWE düzeltmesi olarak tanımlanmaktadır.

Genelde FWE düzeltmesi yöntemleri bir eşik ayarlamakta böylece her bir bireysel testte %5'lik yanlış pozitif sonuç ihtimalini kabul etmek yerine öyle bir eşik ayarlanmaktaki çalışmaların %5'inde beynin herhangi bir yerinde bir veya birden fazla yanlış pozitif sonucun olması, fakat çalışmalarımızın geriye kalan %95'inde hiç yanlış pozitif sonucun olmaması beklenmektedir. Dolayısıyla aynı tüm beyin analizini 20 kez tekrarlırsak (yani 20 farklı veri seti, hiç birinde geçerli sonuç yok), tek değişkenli tüm beyin sonuç haritalarının 19'unda hiçbir yanlış pozitif olmayacağı fakat bir tüm beyin haritasında bir veya birden fazla yanlış pozitif olacağı şeklinde ifade edilmektedir.

Karşılaşılabilecek bir başka çoklu karşılaştırmalar düzeltme yöntemi ise FDR'dir. Burada beyindeki tüm voksellerin %5'inin yanlış pozitif olduğunu kabul etmek yerine beyinde önemli olduğu bildirilen voksellerin %5'inin yani eşiği geçen 20 vokselde 1'inin yanlış pozitif çıkması prensibine dayanmaktadır. Bu nedenle FDR düzeltilmemiş bulgulardan daha katıdır fakat FWE kadar katı değildir. FDR eşiği doğrudan düzeltilmemiş p değerlerinden hesaplanır ve veriye bağımlıdır. Spesifik olarak FDR eşiği büyük oranda tüm beyin haritasında mevcut olan aktivasyonların miktarından ve gücünden etkilenir. FDR ve FWE arasındaki kritik fark FDR'nin yapılan her bir tekli tüm beyin analizinde yanlış pozitiflerin sayısını kabul etmesidir. Esasen FDR düzeltmesinden sonra kalan yanlış pozitiflerin sayısı ortalama olarak (FDR ile düzeltilmiş bir $p < 0.05$ eşiği kullanıldıktan sonra) bulunan her 20 aktif vokselde 1'dir.

Öbür yandan FWE yapılan her 20 tüm beyin analizinin sadece birinde yanlış pozitif izin verir [6].

3.3.2.5. SCA'nın Avantaj ve Dezavantajları

SCA yaklaşımının benimsenmesinin temel avantajı, seçilen bir bölgenin tüm beyin bağlantı örüntüsü ve bu bağlantı örüntüsünün denekler arasında nasıl değişebileceğini ele almasıdır. Diğer veri temelli metodlar ile karşılaştırıldığında nispeten hipotez temelli bir yaklaşımdır. Eğer çalışma özellikle bir hastalık grubunda belirli bir bölgeyi etkilediği daha önceden tespit edilen bir durum var ise sağlıklı ile arasındaki ilgili beyin bölgelerinde meydana gelen değişiklikleri araştırmayı amaçlıyorsa, o zaman SCA düşünülebilecek iyi bir yöntemdir. SCA'nın bir diğer pragmatik avantajı ise hesaplanması göreceli olarak kolay ve hızlıdır.

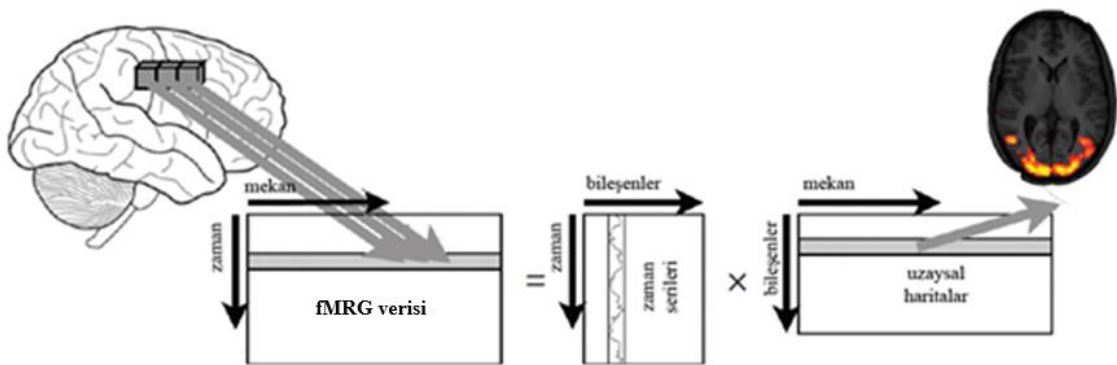
SCA'nın önemli bir dezavantajı seçilen tohum ve tohumun uzaysal tanımı ile sınırlı olmasıdır. Böylece, diğer seçilmeyen bölgeler arasındaki bağlantısallıkta değişiklik olabilmesine rağmen, eğer sadece ilgilenilen bölgenin seçilmesi halinde araştırmacı sadece bu bölgelere ait bağlantısallıktaki değişiklikleri araştırabilir. Beynin, birbirleriyle önemli uzaysal örtüşme ile eş zamanlı olarak ve imkan dahilinde çalışan birden çok ağdan oluştuğu beklenmesine rağmen SCA sonuçları bir zamanda sadece bir sistemi (yani, bir zamansal sinyal) ele alır. SCA sonuçlarının yorumlanması görünüşte nispeten basitken, aynı zamanda ortaya çıkan potansiyel olarak büyük ikincil sinyallerin göz ardı edilmesi gerçeği, SCA bulgularının, yorumlamayı zorlaştıran gerçek ağ dinamiklerinin aşırı basitleştirilmesini temsil etmesi anlamına gelir. SCA'nın sonuçları tohum ROI'nın uzaysal yerleşimine duyarlıdır. ROI'nın uzaysal olarak küçük bir miktarda ötelenmesi çok değişik sonuçlara yol açabilmektedir. Tohum ROI'nı belirlerken, sonuçları yorumlarken ve aynı bölgeyi araştıran fakat biraz farklı uzaysal ROI'ları kullanan farklı tohum tabanlı çalışmalarını karşılaştırırken büyük itina gösterilmesi önem arz etmektedir [6].

3.3.3. Bağımsız Bileşen Analizi

ICA, bileşenlerin istatistiksel olarak bağımsızlığı prensibine dayanan ve her alandaki uygulaması ilgi uyandıran bir yöntemdir [131]. ICA yaklaşımının telekomünikasyondan görüntü özellik çıkarımına, finansal zaman serileri analizinden beyin görüntüleme

uygulamalarında artefakt ayırımına kadar çeşitli uygulamalarda kullanışlı olduğu kanıtlanmıştır [132].

SCA'nın göreceli olarak hipotez kaynaklı yaklaşımına kıyasla ICA tam veri kökenli yani modelsiz bir veri analiz yöntemidir. ICA veriden köken alan keşifsel bir yöntemdir ve pek çok alanda ve uygulamada kullanılmaktadır. ICA'nın hedefi çok değişkenli bir sinyali veride mevcut olan bazı yapıları temsil eden bir dizi özelliklere ayıştırmaktır. Bu nedenle ICA gözlenen verilerin doğrudan gözlemlenemeyen ama ayrılabilen çok sayıda altta yatan bileşenlerin bir karışımı olduğunu varsayar. Olguyu anlamak için bir odada ders dinlemek buna örnek olabilir; öğretmenin sesini duyabilirken aynı zamanda dışarıda kuşların cıvıltılarını, yan binadaki inşaat seslerinin tekrarlayıcı gümlemesini hatta alt odada MR cihazından gelen tarama sesini bile duyabilmekteyiz. Bu nedenle kulaklarımızın seçtiği sinyal tüm bunların bir karışımıdır, ama beynimiz bu sesleri ayırt edebilir ve öğretmenin sesine odaklanır. Bu örnekte olduğu gibi dh-fMR verilerinde de benzer bir yaklaşımla BOLD sinyalini karışımı oluşturmak için birleşmiş altta yatan bileşenlerine ayırmayı hedeflemektedir. Bu nedenle ICA tanımı itibariyle çok değişkenli bir yaklaşımdır, çünkü bileşenleri bulmak için her bir vokseli birbirinden bağımsız olarak ayrı ayrı incelemekten ziyade tüm voksellerin verilerinin tümünü değerlendirir. ICA uygularken sonucunda ortaya çıkan her bileşen beyinde belli bir sinyal oranının nerede tespit edildiğini yansıtan uzaysal bir harita ve sinyalin zamanla nasıl evrildiğini gösteren bir zaman serisi olarak tarif edilir.



Şekil 3.5. ICA'nın matris cebir betimlemesi [6]

Şekil 3.5 ICA'nın bir matris temsilini göstermektedir. fMRG verisi BOLD verisini içermekte her sıra bir zaman noktasında bir 3D volümünün verisini ve her sütun bir vokselde tüm zaman noktalarının verilerini ifade etmektedir. Voksellerin hepsi uzun bir

dizi oluşturacak şekilde yeniden dizilip zaman noktalarına göre yan yana sıralanmakta, böylece beynin üç boyutlu halini tam olarak temsil etmektedir. ICA uygulandıktan sonra bu veri, her biri girdi verisiyle aynı sayıda zaman noktalarını içeren ve uzaysal bir harita olarak tarif edilmiş bir dizi bileşen olarak ayrıştırılmaktadır.

ICA lineer bir modeldir, yani orjinal veri seti tüm bileşenlerin eklenmesi ile basitçe tekrardan üretilebilmektedir. ICA, DMN, dorsal ve ventral dikkat ağları da dahil olmak üzere bir veri setinden bir dizi dinlenme hali ağı olduğu gibi pek çok diğer kognitif, motor ve sensorial ağların çıkartılması için kullanılmaktadır. Zaman seyirlerinin her biri için uzaysal bir harita vardır ve bunlar tüm voksellerin uzun bir dizide dizilmesi şeklinde girdi verisi ile aynı şekilde temsil edilmektedir. Uzaysal harita matrisindeki dizilerin sayısı zaman seyirleri matrisindeki sütunların sayısına eşittir ve ICA boyutsallığını yani bileşenlerin sayısını temsil etmektedir [6].

ICA, ilk defa gözlemleri oluşturmak amacıyla bir kaynak kümesinin lineer olarak karıştırıldığı kör kaynak ayırma problemi için kullanılmıştır. Hem kaynaklar hem de karıştırma süreci bilinmemektedir. Bilinmeyen kaynaklar $\{s_1(t), \dots, s_n(t)\}$ vektörü ile, karıştırma matrisi A ile, veri de $\{x_1(t), \dots, x_n(t)\}$ vektörü ile gösterilecek olursa, model aşağıdaki eşitlikle belirtilebilir:

$$x = As \quad (3.10)$$

Problem, bilinmeyen matris olan A 'nın tersi olarak düşünülen karıştırıcı olmayan matris W 'yu bulmaktır (Sistem tersi alınabilir olarak kabul edilmiştir.). Eşitlik 3.11

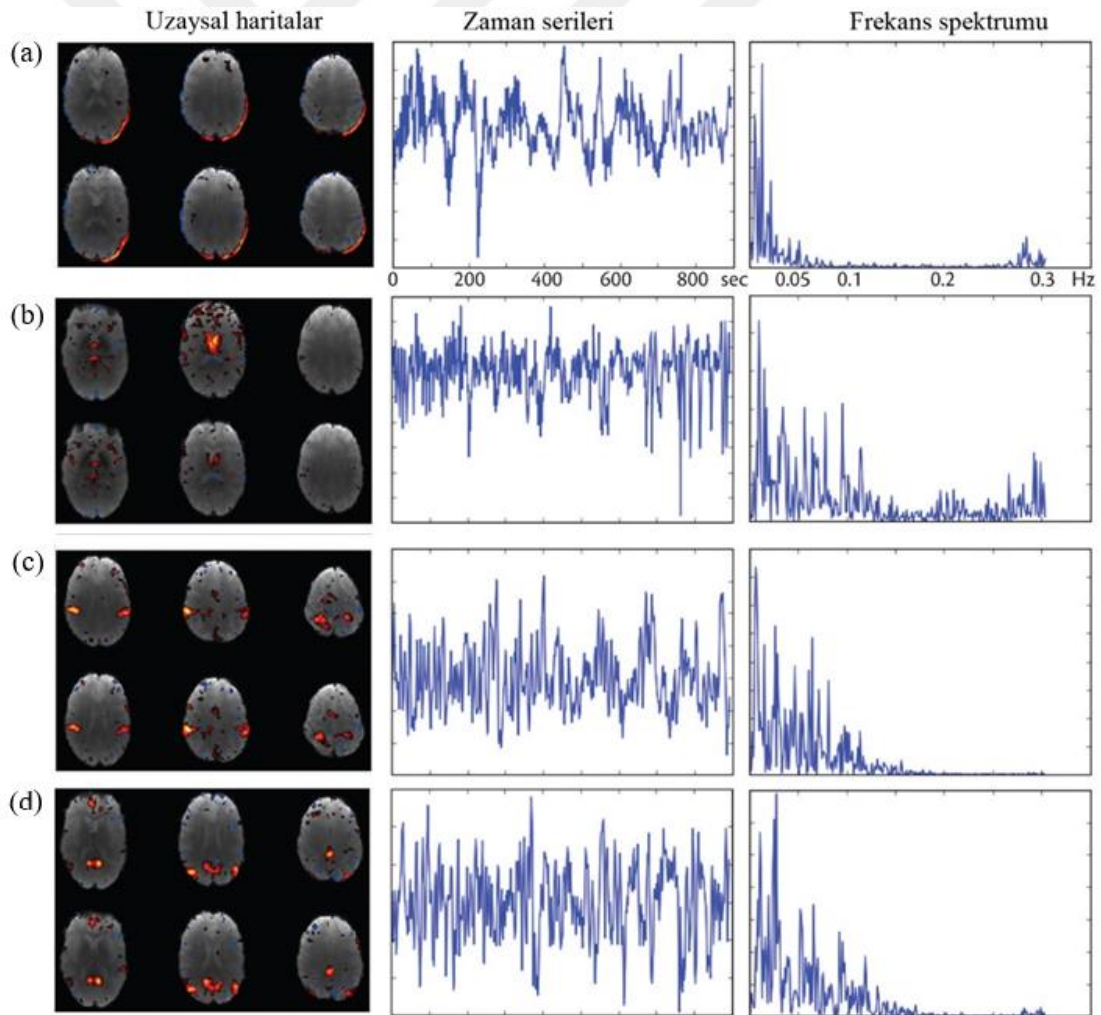
$$\tilde{s} = Wx \quad (3.11)$$

s kaynaklarının bir yaklaşımıdır. Bu modelde her zaman serisi $s_i(t)$, s_i rastgele değişkeninin gözlem dizisi olarak kabul edilmiştir. s ve x vektörleri de rastgele vektörlerdir. İstatistiksel bağımsızlığın kabulü, belirli bir zamandaki sinyal değeri hakkındaki bilgi, bize diğer kaynakların değerleri hakkında bilgi veremeyeceği anlamına gelir. Böylece, s 'nin ortak olasılık yoğunluğu bileşenlerine ayrılır ve Eşitlik 3.12 ile temsil edilir.

$$p(s) = \prod_{i=1}^n p_i(s_i) \quad (3.12)$$

Bu metodun aktivasyonların şekli ve kapsamı hakkında hiçbir öncül varsayımı gerektirmediği belirtilmelidir. Bunun yerine, temel kaynakların istatistiksel olarak bağımsız olmasını gerektirmektedir. Bir başka kısıtlama ise karıştırıcı olmayan matrisin kare olmasıdır. Bu, bilinmeyen kaynak sayısının gözlenen değişken sayısına eşit olması demektir. fMRG verisi ile çalışırken, bu kısıtlama yanlış modellemelere yol açabilmektedir ve veride boyut azaltılması gerekmektedir [29].

ICA metodu ile fMRG çalışmalarında Şekil 3.3'te sunulan dinlenme halinde elde edilen ağlar ve gürültü bileşenleri sunulmaktadır.



Şekil 3.6. Tek kişi ICA'dan gelen gürültü ve sinyal bileşen örnekleri: (a) Hareket gürültü bileşeni; (b) CSF gürültü bileşeni; (c) Motor sinyali bileşeni (d) DMN sinyali bileşeni [6]

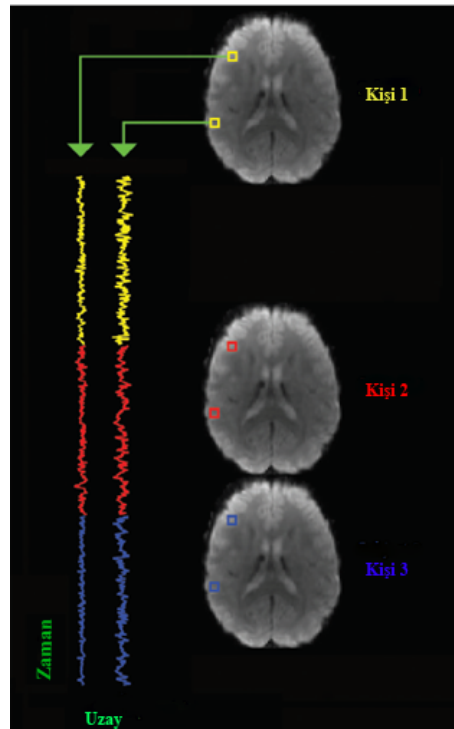
3.3.3.1. Uzaysal ve Zamansal ICA

fMRG verisinin ICA analizi zamansal ve uzaysal alanlarda gerçekleştirilebilmektedir [133]. Veri seti, kendi zaman dilimleri ile ilgili aktivasyonların uzaysal örnek kümelerine zaman dilimleri arasında ya da uzaysal örnekler arasında istatistiksel bağımsızlık olduğunu varsayarak ayrıştırılabilir. Uzaysal ICA'da veri matrisi X , $p \times n$ boyutundadır. Burada p , zaman noktası sayısını; n ise voksellerin sayısını göstermektedir. Eşitlik 3.10'daki model bağımsız bileşenlerin, sütunları her bağımsız bileşenin karşılığı olan zaman dilimleri olan A matrisi ile lineer olarak birleştirilmiş istatistiksel bağımsız görüntülerin veya aktivasyonun uzaysal örneklerinin bir dizisi olduğunu göstermektedir. Zamansal ICA'da, veri matrisi $n \times p$ boyutundadır ve satırları alınan hacmin her bir vokselindeki sinyal zaman dilimleridir. Bağımsız bileşenler, zamansal olarak bağımsız zaman dilimleridir ve A matrisinin sütunları zamansal bileşenlerin uzaysal dağılımını temsil etmektedir. ICA'nın ilk defa fMRG'ye uygulamasında, McKeown [134] aktivasyonları özel bir görevle ilgili olan voksellerin uzaysal dağılımını sinyali etkileyen fizyolojik dalgalanmalar, kişi-hareket-kaynaklı etkiler ve tarayıcı gürültüsü gibi artefaktların uzaysal dağılımı ile ilişkisiz olması gerektiğini önermiştir. Başka varsayımlar da yapılmıştır: Eşitlik 3.10 bağımsız bileşenlerin uzaysal dağılımının zamanla değişmediğini ve lineer olarak bir araya getirildiğini varsayar [135]. Zamansal ICA istatistiksel olarak bağımsız zamansal süreçlerin olduğunu varsayar [136]. Bu iki yaklaşım bir tane görev-ilişkili bileşen beklendiği durumda benzer sonuçları verdiği gözlenmektedir [137]. Genel olarak, her iki yöntem de uzaysal ve zamansal bağımsızlık hipotezine uyumuna bağlı olarak yaklaşık sonuçlar vermektedir. Bu çalışmada [138], aktivasyonun farklı uzay-zamansal örnekleri incelenmiş ve iki metodun da iki bileşenin hem uzaysal hem de zamansal ilişkisiz olduğu durumda benzer sonuçlar ürettiği gösterilmiştir. Bileşenler zamanda ilişkililerse, zaman-tabanlı ICA doğru sonuçlar vermeyecektir. Benzer olarak, uzaysal ICA da aktivasyonun uzay bağımlı örnekleri durumunda doğru sonuçlar vermeyecektir. Bu doğrultuda ICA modelinin dikkatle uygulanması gerektiği ortaya çıkmaktadır. Stone [139], uzaysal ve zamansal tabanlarda eş-zamanlı olarak bağımsızlığı maksimum yapacak bir uzay-zamansal bir yaklaşım ortaya koymuştur. Uzaysal ICA, fMRG veri setlerindeki uzaysal boyutun zamansal boyuttan çok daha büyük olması dolayısıyla da daha az hesaplama gereksinimi ile en çok kullanılan yaklaşım olmuştur. Uzaysal

ICA'da gözlemler voksel değerleri olurken, değişkenler zaman noktaları ile ifade edilmektedir. Böylece, uzaysal ICA yaklaşımı hesaplama bakımından daha iyi performans sergilemektedir [29].

3.3.3.2. Grup ICA Ayırıştırması

ICA bir grup kişinin dinlenme halini kullanarak DMN gibi büyük ölçekli dinlenme hali ağlarını tespit etmek için grup seviyesinde de kullanılmaktadır. Grup ICA'sı uygulamak için veriler ön işlemeden geçirilmekte ve tüm kişilerin dinlenme hali BOLD verileri temizlenmektedir. Grup seviyesinde bileşenleri ayırıştırmak için tüm kişilerin verilerini birleştirmek gerekmektedir. Dh-fMR verilerinde birleştirmeye tipik olarak tüm kişileri standart bir yere uzaysal olarak kaydedip ve sonrasında tüm kişilerden topluca kaydedilmiş veri setlerini geçici olarak sıralayarak yapılır. Yani ikinci kişinin veri seti birinci kişinin veri setinin son zaman noktasından sonra eklenir ve böyle devam eder, bu şekilde ciddi anlamda uzun bir veri seti oluşturulur. Grup ICA gerçekleştirebilmek için Şekil 3.7'deki gibi uzaysal olarak voksellerin her biri uzun bir dizide yanyana dizilmekte, böylece sütunların uzun dizili zaman serilerini içerdiği ve satırların beyindeki tüm voksellerin bilgilerini içerdiği iki boyutlu bir matris elde edilmektedir.



Şekil 3.7. Grup seviyesinde bağımsız bileşenlere ayırma modeli [6]

Tüm kişilerin birleştirilmesiyle oluşan veri setine ICA uygulanır ve bu veri setinden bağımsız bileşenler (Independent Component-IC) çıkarılmaktadır. Sıralanmış bir grup ICA'sının çıktısı bileşen başına grup haritasını temsil eden bir bileşenden oluşan bir dizi uzaysal harita ve bir dizi zaman serilerini içerir. Grup ICA yürütmenin bir başka yöntemi tüm kişileri ayrı bir kişi boyutunda birleştiren tensör ICA yaklaşımıdır. Bu yaklaşım hepsi aynı görevi yaptığındaki gibi tüm kişilerin benzer zaman seyirlerine sahip olması beklendiğinde tercih edilmektedir. Fakat dinlenme hali grup ICA'sı için geçici dizilim yaklaşımı kullanmak gerekmektedir. Grup ICA ayrıştırması sonucu her bir bileşen için tek bir grup seviyesi uzaysal haritadır. "DEHB hastaları ile sağlıklı kontrol kişileri arasında varsayılan mod ağında herhangi bir değişiklik var mıdır?" gibi sorulara yanıt bulmak için genelde kişi grupları arasında bileşenler istatistiksel analizlerle karşılaştırılmaktadır [6].

3.3.3.3. ICA Algoritmaları

Bağımsız bileşenler ile fMRG verisinin analizi kompleks bir süreçtir. Sonuç sadece görüntü işleme stratejilerine değil aynı zamanda seçilen algoritmaya da bağlıdır. Çünkü gerçek kaynaklar bilinmemektedir.

Tez çalışmasında grup ICA gerçekleştirilirken fMRG'nin Grup ICA'sı (Group ICA fMRI Toolbox-GIFT) programı kullanılmıştır. GIFT'te ICA uygulanırken birçok araç kutusu mevcuttur. Sunulan iterasyon sayıları ile kararlılık analizi için ICASSO ve en az tarama ağacı (Minimum Spanning Tree-MST) araç kutuları ve iterasyonsuz REGULAR araç kutusu bulunmaktadır. Bu araç kutularına eşlik eden ve bazılarının sadece bir araç kutusuyla çalışabildiği GIFT'in sunduğu pek çok algoritma mevcuttur. Bu algoritmalar Infomax, FastICA, ERICA, SIMBEC, EVD, JADE OPAC, AMUSE, SDD ICA, Semi-blind Infomax, Constrained ICA (uzaysal), Radical ICA, Combi, ICA-EBM, ERBM, and MOO-ICAR'dır.

ICA'nın tekrarlı algoritmalarındaki tahminleri farklı taramalarda değiştiği için tahminlerin tutarlılığı konusu önemlidir. Gerçek değerli durumda hızlı-ICA (fastICA) algoritmasının çoklu tahminleri arasındaki benzerlikleri değerlendirmek için ICASSO araç kutusu geliştirilmiştir. ICASSO tüm taramalardan saptanan bileşenleri toplar ve kaynak tahminlerin kareleri arasındaki ilişkinin mutlak değerine dayalı olarak kümeleme bileşenleri aracılığıyla taramalar boyunca bileşenleri eşleştirir [140].

Tez çalışmasında ICA analizi Infomax algoritması kullanılarak yapılmıştır. Infomax algoritması entropiyi maksimize ederek bağımsız kaynak sinyallerini bulmayı amaçlayan, bilgi teorisinde kurulmuş bir ICA yöntemidir. Infomax algoritması lokal bir maksimuma ulaşana kadar maksimum gradyan yönünde tekrarlı bir adım atma süreci olan gradyan yükselmesini kullanarak bir fonksiyonun maksimum entropisine ulaşmaya çalışır. Eğer bu süreç yeterince tekrarlanırsa, global maksimuma ulaşılabilir. Gradyan yükselticisi kullanılarak global maksimum bulunduğu anda entropi maksimize olur ve ortaya çıkan sinyaller kaynak sinyallerdir. Sinyallerin bağımsızlığı ölçülemiyorken entropileri ölçülebilmektedir. Entropi bağımsızlık ile ilişkilidir ve maksimum entropi bağımsız sinyaller anlamına gelmektedir [141].

Tez çalışmasında GIFT araçkütüsü Infomax algoritması ile 50 iterasyonla koşturulan verilerden 30 bağımsız bileşen elde edilmiştir. Bağımsız bileşen sayısı öncelikle GIFT'te minimum tanımlama uzunluğu (Minimum Description Length-MDL) kullanılarak 18 olarak tahmin edilmiştir. MDL, veri ve modelin kendisinin en kısa ve etkili kodlamasına izin veren belirli bir veri setinde ICA bileşenlerinin optimal sayısını belirlemede en sık kullanılan kriterdir. Ancak tez çalışmasındaki veri seti için 18 bağımsız bileşenle elde edilen ağlarla optimuma ulaşamamıştır. Bağımsız bileşen sayısının büyük tutulması bir ağın birden çok bağımsız bileşenlere bölünmesine küçük tutulması ise farklı ağların aynı bağımsız bileşen üzerine binmesine neden olmaktadır. Bu sebeple bağımsız bileşen sayısı verileri bileşenlere ayırmadaki başarı için önem arz etmektedir. Bu sebeple bağımsız bileşen sayısı 10, 20, 25, 30, 40, 50 olarak sırasıyla denenmiş ve literatürde de sıklıkla tercih edilen 30 bağımsız bileşenle analiz gerçekleştirilmiştir.

fMRG verilerindeki gerçek değerli ICA için bağımsız bileşen tahmininden sonra görüntüler z skoruna dönüştürülerek DEHB ve kontrol grubunda grup içi analiz için tek örneklem t-testinde $|z| > 1$ ve gruplar arası analiz için iki örneklem t-testinde $|z| > 3$ skoru seçilmiştir. ICA'da z skorların betimsel amaçla kullanıldığı ve t-test sonuçlarına benzer istatistiksel yorumlama kabiliyeti olmadığı düşünülmektedir. Fakat bu z skorundaki değer, birim olarak görüntünün standart sapmasını alıp orijinal pikselin değeri ile ortalama arasındaki mesafeyi temsil etmektedir. Yani her bileşen haritanın bünyesinde, haritaya önemli derecede katkı sağlayan vokseller, mutlak değeri bir eşik değerinden daha büyük olan z skoruna sahip olan voksellerdir. Tez çalışmasında

GIFT'te bağımsız bileşen analizi gerçekleştirilirken t-test ile birinci ve ikinci seviye istatistiksel analizde anlamlılık için $p\text{-unc}<0.001$ ve $FWE<0.05$ olarak değerleri kullanılmıştır.

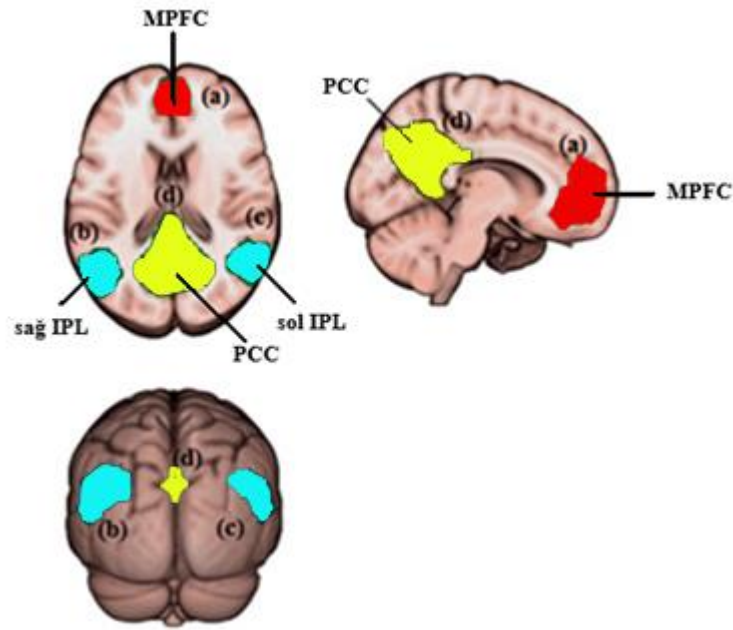
3.3.3.4. ICA'nın Avantaj ve Dezavantajları

ICA'da tespit edilen ağlar tarama süreci boyunca zaman seyirlerinde benzerlik gösteren bölgeleri temsil etmekte ve bu da SCA'da yapılanla büyük oranda örtüşmektedir. ICA'nın SCA'ya majör bir üstünlüğü tam anlamıyla çok değişkenli veriyle yürütülen bir yaklaşım olmasıdır, yani ICA dinlenme hali sinyalini oluşturan ağların hepsinin tam uzaysal yapısını saptamaktadır. Tüm veri setini yapı bileşenlerine ayrıştırarak ICA gürültüyü yansıtan bileşenler ve ilgi odağı olan ağları yansıtan bileşenler arasında daha iyi ayrım yapabilmektedir. ICA'nın veri kökenli doğası ayrıca tohum ROI'nin tanımındaki farklara duyarlı değildir ve ICA sadece tohum bölgenin fonksiyonel bağlantısallık paternine duyarlı olmaktan ziyade pek çok farklı dinlenme hali ağlarını da tarif edebilmektedir. ICA'da bileşenler ayrıştırılırken göz önünde bulundurulması gereken önemli birkaç nokta vardır. Öncelikle ICA ayrıştırmanın boyutsallığı (yani kaç ağın ayrıştırıldığı) sonuçta ortaya çıkan ağ yapısında önemli rol oynayan bir faktördür. Boyutsallık veriden saptanabilir veya manuel olarak kontrol edilebilir. Çoklu dağılmış sistemlerin altta yatan nörofizyolojisi için tek bir "en iyi" boyutsallık diye bir şey olmadığını kabul etmek gerekir. Bunun nedeni beynin hiyerarşik yapısının karmaşıklığının çoklu seviyelerinde açıklanabilme ihtimalinin olmasıdır. Boyutsallık yorum ile etkileşime girer, çünkü ICA ile ayrıştırılan ağlar bazen mevcut literatürü reddiyle ilişkili ağların tanımını yapabilecek bir şekilde birleştirilebilir veya bölünebilir. Araştırmacının çalışması için uygun bir boyutsallık belirlemek kullanılan analiz yöntemine bağlıdır. Göz önünde bulundurulması gereken ikinci husus ise ayrıştırılan bileşenlerin sırasının aynı analizi aynı veri setinde yürütüp yürütmemenize göre değişme potansiyeline sahip olmasıdır (ve bileşenlerin kendisinin bile hafif oranda değişebilmesidir). Bunun nedeni ICA ayrıştırılmasında parametre setinin optimizasyonunun rol almasıdır ve sonuçların (optimizasyon için kullanılan yöntem nedeniyle) değişebilmesidir. Bu değişkenlik genelde minör kalır, ama aynı analiz tekrar gerçekleştirildiğinde ayrıştırma birebir aynı olmayacaktır. Bileşenlerin uzaysal olarak bağımsız olması gerektiğinin bir sonucu olarak ICA bileşenleri arasındaki kısmi boyutsal örtüşme bazen ICA'nın bir dezavantajı olarak kabul edilebilir. Fakat

verilerdeki gürültü miktarının bir sonucu olarak biraz örtüşme mümkündür. Spesifik olarak çok az gürültü olduğunda kısmen örtüşen iki bileşen uzaysal olarak ilişkili olur ve dolayısıyla iki bağımsız bileşen olarak kabul edilemez. Fakat gürültü olduğunda küçük miktarda uzaysal örtüşme gösteren iki bileşen arasındaki korelasyon sıfıra inebilir ve ICA eşikleme sonrası örtüşmeyi düzeltebilir. Bunun yanısıra uzaysal ICA kullanılarak ayrıştırılan bileşenler halen büyük oranda örtüşmemektedir [6].

3.3.4. Dinlenme Hali Ağları

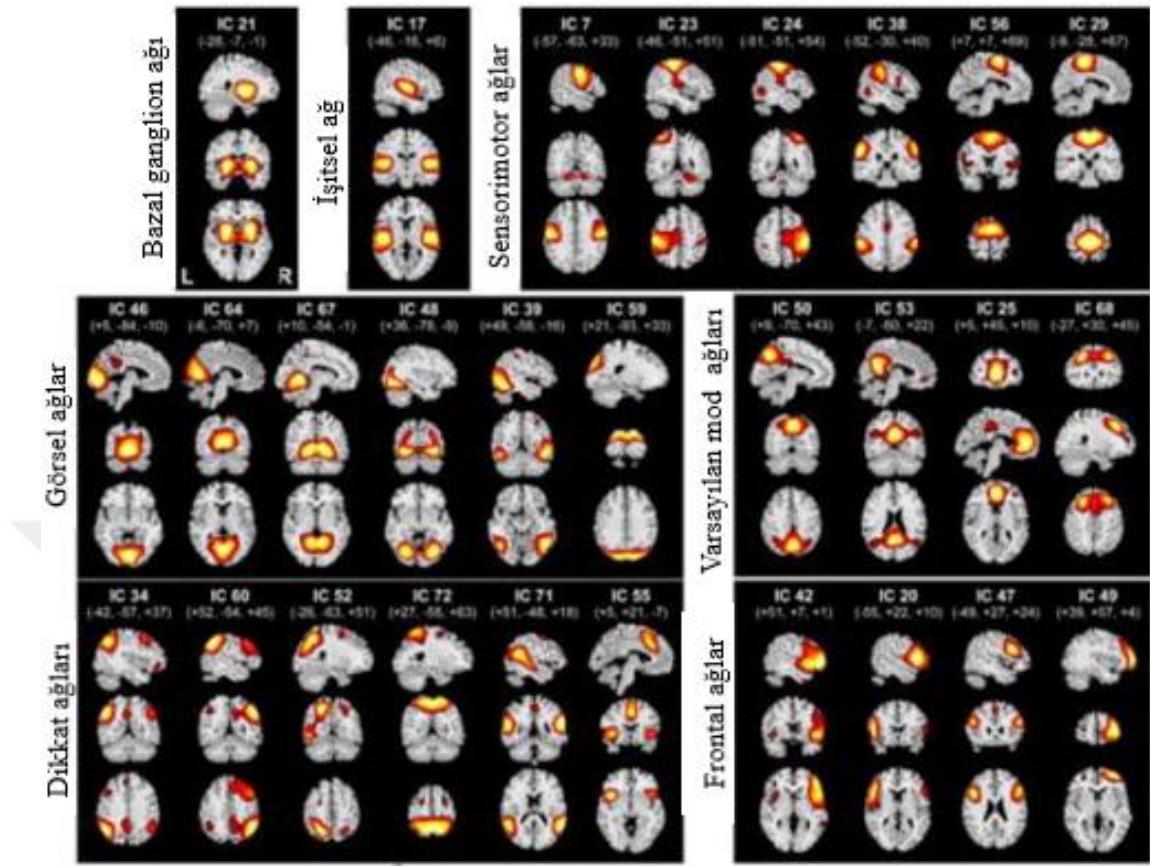
Fonksiyonel bağlantısallık üzerine düşünüldüğünde dinlenme hali ağı (Resting State Network- RSN) basitçe dinlenme esnasında elde edilen BOLD zaman serilerinde benzerlikler gösteren beyin bölgelerinden oluşan bir settir. Günümüzde dinlenme halindeki beynin ağ yapısı net olarak çözülebilmemiş değildir. Buna rağmen farklı analiz yaklaşımları kullanılarak yeniden üretilebilir bir şekilde çeşitli ağlar bulunabilmektedir. Farklı dinlenme hali ağları çoğunlukla dinlenme hali ağı ve görev tabanlı fMRG deneylerinde görülen aktivasyon paternleri arasındaki uzaysal benzerliklerine dayanarak tespit edilmiş ve isimlendirilmiştir. Bu isim koyma girişimi en çok duyuşsal uyarıya yanıt olarak haritalandırılabilen bölgeler ile güçlü dinlenme hali BOLD benzerlikleri arasında bir ilişkinin tespit edildiği, duyuşsal işleme ile ilişkilendirilen bölgeler için gerçekleştirilmiştir. Tüm dinlenme hali ağlarının arasında en iyi bilinen varsayılan mod ağıdır. Daha önce hem fMRG hem de PET ile gerçekleştirilen göreve dayalı görüntüleme çalışmalarında da gösterildiği üzere, DMN beyinde dinlenmeye kıyasla herhangi tipte bir görevi gerçekleştirirkenki aktivitesinde sürekli azalmalar gösteren bölgeleri içerir. Bu tez çalışmasında sıklıkla bahsedilen DMN'nin anahtar bölgeleri medial prefrontal korteks (Medial Prefrontal Cortex-MPFC), posterior singulat korteks (Posterior Cingulate Cortex-PCC), sol ve sağ inferior parietal lob (IPL) bölgeleri Şekil 3.8'de sunulmuştur.



Şekil 3.8. Varsayılan mod ağı tohum bölgeleri: (a) MPFC bölgesi, (b) sağ IPL, (c) sol IPL, (d) PCC

Dinlenme halinde en baskın olan DMN haricinde pek çok beyin ağı dinlenme halinde aktif olup fMRG çalışmalarında yaygın olarak incelenmektedir.

Dorsal dikkat ağı genelde hedefe yönelik davranışların çeşitli tipleri esnasında aktive olan bölgelerden oluşan bir ağıdır. Dorsal dikkat ağındaki bölgeler inferior parietal korteks, frontal göz alanları, suplementer motor bölge, insula ve dorsolateral prefrontal kortekslerdir. Tarif edilmiş diğer yaygın ağlar arasında çoklu ayırt edilebilir görsel ağlar, işitsel ağlar ve sensorimotor ağlar vardır. DMN ve dorsal dikkat ağına ek olarak kognitif ağlar dikkati çekmeyi, yönetimsel kontrol ve fronto-parietal ağları kapsar. Bu terminoloji beynin tek ve bir şekilde rasgele seçilmiş temel seviyesinde sınıflandırılmasını tarif eder. RSN'ler daha da ince işlenmiş sistemlere bölünebileceği yani "ağlar içinde ağlar" içereceği bir hiyerarşi oluşturmaktadır. Böylece beynin her bir bölgesinin sadece bir set RSN'lere tek başına atanabilmesi söz konusu değildir. Esasen, pek çok diğer beyin bölgeleri ile yoğun bir şekilde iletişimi olduğu bilinen beyin bölgeleri de çoklu RSN'ler içi fonksiyonel bağlantısallık gösterir [6]. Dinlenme durumunda yaygın olarak görülen ağlar Şekil 3.9'da sunulmaktadır.



Şekil 3.9. Yaygın dinlenme durum ağları [142]

Bazı RSN'ler anne rahminde bile mevcutken bazıları çocukluk çağında gelişmektedir. Erişkinlerde yaklaşık 10 majör RSN sürekli olarak bulunmakta, fakat bu RSN'ler kesin uzaysal boyutlar ve koherans güçleri psikolojik parametreler ve ilaçlardan etkilenmektedir. Edinim ve analiz yöntemlerinin henüz gelişmesine rağmen çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozukluklarda yeni hastalık iç görüleri ortaya çıkmaktadır. Örneğin, DMN kognitif bozuklukla gelişen çeşitli başka hastalıklar tarafından etkilenmektedir. Pek çok hastalıkta, kanıtlanmış yapısal modifikasyonların yokluğunda RSN değişiklikleri tespit edilmiştir, bu da yöntemin yüksek duyarlılığını göstermektedir. Dahası, RSN değişiklikleri ile hastalık progresyonu ve şiddeti arasındaki korelasyona dair kanıtlar mevcuttur. Bu durum, nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların RSN'ler arasındaki değişmiş etkileşimlerle karakterize olduğunu ve böylece örneğin grafi analizleri kullanılarak tüm beynin alt ağları ile beraber integral bir ağ olarak incelenmesi gerektiği öne sürülmektedir.

3.3.5. Güç Spektral Yoğunluğu

dh-fMRG görev yokken kan oksijen seviyesine bağlı kontrast kullanarak spontan beyin fonksiyonlarını inceleyen yeni yaklaşım kullanılmaktadır. Uzaysal olarak dağınık geçici senkronizasyon ağları tespit edilebilmekte ve bunlar da RSN'ler ile karakterize edilmektedir.

Güç spektral yoğunluğu (Power Spectral Density-PSD) bir zaman serisinde sinyal varyansının frekans dağılımını karakterize eder. Gri cevherdeki BOLD sinyalinin PSD'si, en yüksek gücün düşük frekanslarda (>0.10 Hz) olmasıyla beraber belirgin bir frekans bağımlılığını gösterir. Bu banttaki osilasyon kaynakları arasında endojen ağ dalgalanmaları, düşük frekanslı kardiyovasküler dalgalanmalar, düzenleyici ve kontrolsüz kognitif süreçler vardır [143]. Aktivasyon çalışmalarında görev koşullarındaki değişimler çoğunlukla bu frekans bandına düşmektedir. PSD ayrıca bazılarının standart kazanç olarak da adlandırıldığı, kardiyak ve solunumla ilişkili daha yüksek frekanslarda da pik yapabilir [144, 145]. Beyaz madde düşük frekanslarda göreceli olarak daha az güç ile daha düz bir frekans spektrum gösterme eğilimindedir.

BOLD sinyal gücünün beyin dinamiklerindeki değişiklikleri çözme kabiliyeti henüz tam saptanabilmiş değildir. Güç spektrumu saptaması ideal olarak kişinin stabil görev durumunda olduğu uzun blokları gerektirir. Böyle verilerin incelendiği çoğu analizleri bağlantısallık ölçümlerine odaklanmıştır. Yapılan bir fMRG çalışmasında dinlenmenin uzamış süreleri boyunca ortalama düşük frekans (>0.05 Hz) sinyal gücünde sabit artışlar bulunmuştur ve bu durumun uyusukluk veya uyku ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [146]. Hemen sonrasında yapılan ICA analizinde bu genlik artışlarının korele aktivitenin çoklu ağları boyunca meydana geldiği tespit edilmiştir.

Yukarıdaki sonuçlar PSD analizinin nöral aktivitedeki değişikliklerle ilişkili BOLD sinyali dinamiklerindeki değişikliklerini çözümleyebildiğini öne sürmektedir.

Spesifik bir frekans aralığı içerisinde belli bir zaman seyrinin total gücünü ölçen dinlenme hali PSD'si beynin içkin fonksiyonel dinamiklerinin bölgesel özelliklerinin saptanılabilmesi açısından fonksiyonel bağlantısallık gibi önemli bilgiler sunmaktadır. Düşük frekans dalgalanmalarının güç analizi dinlenme esnasındaki lokal spontan paternlerin incelenmesi için ve çeşitli nörolojik ve psikolojik hastalıklarda

uygulanmaktadır. Dinlenim hali PSD'nin nörofizyolojik rolünün hala tam anlaşılmamış olmasına rağmen PSD'nin temel nöronal aktivite ve uzun aralıklı nöral senkronizasyon ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar artmaktadır. Tez çalışmasında RSN'leri oluşturan IC'lerin güç spektral yoğunluğu çizdirilmiştir ve istatistiki olarak farklılık olup olmadığı araştırılmıştır.



4. BÖLÜM

BULGULAR

Bu tez çalışmasında elde edilen DEHB ve sağlıklı çocuklara ait fMR görüntülerinden oluşturulan gruplara tohum, ROI tabanlı ve ICA temelli analizler yapılarak fonksiyonel bağlantısallık incelenmiştir.

Tez çalışması süresince veri gruplarındaki kişi sayısı yapılan çekimler sonucunda artırılarak ilgili analizler ile çalışmalar devam etmiştir.

Elde edilen görüntülere ait oluşturulan ilk gruplar ile yapılan çalışma ilk kez DEHB tanısı almış 20 çocuk ve kontrol grubunu oluşturan 15 çocuktan toplanan MR verileri ile gerçekleştirilmiştir. DEHB'li 10 çocuk ile kontrol grubuna ait 5 çocuk fonksiyonel MR çekimi esnasında oluşan baş hareketlerinin belirlenen kriterden fazla olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. 2 kız ve 8 erkek çocuktan oluşan DEHB veri grubunun yaş aralığı 9-15 yıl ve ortalaması 10.6 ± 2.0 , Connors skor değerleri 25-32 aralığında ve ortalaması 28 ± 2.4 olarak belirlenmiştir. Yaş aralığı 11-15 yıl ve ortalaması 12.7 ± 1.27 olarak belirlenen 5 kız ve 5 erkek çocuk ise kontrol grubunu temsil etmektedir. 10 kontrol ve 10 DEHB'li (10K10D) çocuklardan oluşan veri gruplarındaki çocukların hepsi sağ elini kullanmaktadır.

CONN araç kutusu kullanılarak tohum-voksel korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir. Fonksiyonel bağlantısallığın daha iyi yorumlanabilmesi için WM, CSF ve kafa hareket artefaktları gibi fizyolojik gürültüler bozucu bileşenler olarak tanımlanarak bileşene dayalı gürültü düzeltilmesi (CompCor) uygulanmıştır. Uzaysal ön işlemeden sonra düşük frekanslı kayma ve yüksek frekanslı gürültünün etkilerini azaltmak için temporal ön işleme olarak 0.01-0.1 Hz aralığında bir bant geçiren filtre uygulanmıştır. CONN araç kutusu belli bir vokselin BOLD sinyalinin temporal korelasyonunu beyindeki geriye kalan voksellerinkineyle beraber hesaplayarak tohuma dayalı analiz yapmakta ve

Broadmann bölgelerine göre vokselleri ROI olarak gruplandırıp ve ROI'ler arasındaki temporal korelasyonu hesaplayarak ROI tabanlı analiz yapmaktadır.

Bu ilk çalışmada DEHB grubunda kontrollere göre DMN'de meydana gelen fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri tohum-voksel analiz uygulanarak incelenmiştir. DMN bölgeleri, MPFC (BA 10, 24, 32), PCC (BA 23, 29, 30, 31) ile sağ ve sol IPL (BA 39, 40) bölgelerinden oluşmaktadır. DEHB ve kontrol grubu için birinci seviye analiz yapılarak DMN bölgelerinin aktivasyonuna ait büyüklükler beynin iki hemisferi için toplam olarak tohum-voksel analizi ile tespit edilmiştir.

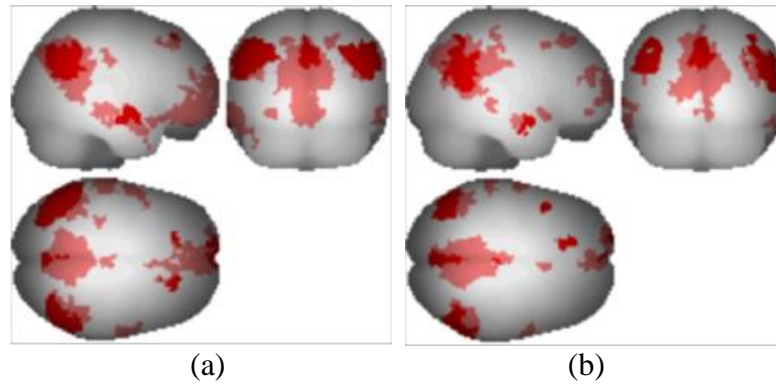
DMN bölgesindeki her bir bölge yani MPFC, PCC ile sağ ve sol IPL sırasıyla tohum olarak seçildiğinde kontrol ve DEHB grubu için grup içi analiz sonuçlarına göre DMN'nin kendi içindeki aktif vokseller Tablo 4.1'de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. 10K10D: DMN bölgeleri sırasıyla tohum bölgesi olarak seçildiğinde DEHB ve Kontrol grubu için aktivasyon sonuçları

	Tohum Bölgeleri (TB)							
	MPFC		PCC		Sağ IPL		Sol IPL	
	Kontrol	DEHB	Kontrol	DEHB	Kontrol	DEHB	Kontrol	DEHB
MPFC	2086	1782	869	298	243	40	578	40
PCC	868	341	2188	2732	1131	902	1674	685
Sağ IPL	124	111	1111	898	2175	2404	1016	1063
Sol IPL	291	0	1439	568	1350	1235	1823	1639

*10K10D: 10 kontrol, 10 DEHB

MPFC bölgesi tohum olarak seçildiğinde tüm DMN bölgeleri DEHB grubunda kontrol grubuna kıyasla aktif voksel sayısında belirgin azalma göstermiştir. PCC bölgesi tohum olarak seçildiğinde DEHB grubundaki MPFC ile sağ ve sol IPL bölgeleri, kontrol grubuna göre aktif voksel sayısında belirgin bir azalma ancak PCC bölgesi artma gözlenmiştir. Sağ IPL bölgesi tohum olarak seçildiğinde DEHB grubundaki MPFC, PCC ve sol IPL bölgeleri, kontrol grubuna göre aktif voksel sayısında belirgin bir azalma sağ IPL bölgesinde ise artma göstermiştir. Sol IPL bölgesi tohum olarak seçildiğinde DEHB grubundaki MPFC, PCC ve sol IPL bölgeleri, kontrol grubuna göre aktif voksel sayısında belirgin bir azalma, ancak sağ IPL bölgesinde artma görülmüştür. Genel olarak, kontrol grubuna kıyasla DEHB grubundaki DMN bölgelerinin aktivasyonunda belirgin bir azalma gözlenmiştir. Şekil 4.1 PCC tohum bölgesi olarak seçildiğinde kontrol ve DEHB grupları için aktif beyin bölgelerinin grup ortalamasını göstermektedir. Şekil 4.1'e ait aktif voksellerin dağılımı BA cinsinden Tablo 4.2'de verilmiştir.



Şekil 4.1. 10K10D: PCC tohum bölgesi olarak seçildiğinde fonksiyonel bağlantısallık haritaları (a) Kontrol grubu, (b) DEHB grubu

Tablo 4.2. 10K10D: DMN'yi oluşturan her bir bilateral broadmann alan sırayla tohum bölgesi olarak seçildiğinde fonksiyonel aktivasyon sonuçları

	BA (R/L)	Küme sayısı	
		Kontrol	DEHB
<i>TB: Medial prefrontal korteks (MPFC)</i>			
Anterior prefrontal korteks	10(R+L)	740+907	615+750
Ventral anterior singulat korteks	24(R+L)	13+3	12+30
Dorsal anterior singulat korteks	32 (R+L)	205+218	167+208
Ventral posterior singulat korteks	23 (R+L)	66+77	28+31
Retrosplenial singulat korteks	29 (R+L)	44+33	2+2
Singulat korteks	30 (R+L)	53+119	12+44
Dorsal posterior singulat korteks	31 (R+L)	215+261	88+134
Sağ angular girus	39 (R)	101	111
Sağ subramarjinal girus	40 (R)	23	0
Sol angular girus	39 (L)	218	0
Sol subramarjinal girus	40 (L)	73	0
<i>TB: Posterior singulat korteks (PCC)</i>			
Anterior prefrontal korteks	10 (R+L)	244+507	207+77
Ventral anterior singulat korteks	24 (R+L)	8+8	3+11
Dorsal anterior singulat korteks	32 (R+L)	27+75	0+0
Ventral posterior singulat korteks	23 (R+L)	151+124	165+225
Retrosplenial singulat korteks	29 (R+L)	98+103	102+57
Singulat korteks	30 (R+L)	123+158	137+198
Dorsal posterior singulat korteks	31 (R+L)	661+770	880+968
Angular girus	39 (R+L)	650+787	570+485
Subramarjinal girus	40 (R+L)	461+652	328+83
<i>TB: Sağ inferior parietal lob (sağ IPL)</i>			
Anterior prefrontal korteks	10 (R+L)	151+71	36+0
Ventral anterior singulat korteks	24 (R+L)	1+0	0+0
Dorsal anterior singulat korteks	32 (R+L)	12+8	0+4
Ventral posterior singulat korteks	23 (R+L)	84+74	42+46
Retrosplenial singulat korteks	29 (R+L)	43+34	26+1
Singulat korteks	30 (R+L)	56+75	29+27
Dorsal posterior singulat korteks	31 (R+L)	372+393	363+368
Angular girus	39 (R+L)	936+723	855+607
Subramarjinal girus	40 (R)	1239+627	1549+628

Tablo 4.2. devamı

<i>TB: Sol inferior parietal lob (sol IPL)</i>			
Anterior prefrontal korteks	10 (R+L)	348+230	0+40
Ventral anterior singulat korteks	24 (R+L)	0+0	0+0
Dorsal anterior singulat korteks	32 (R+L)	0+0	0+0
Ventral posterior singulat korteks	23 (R+L)	127+108	14+37
Retrosplenial singulat korteks	29 (R+L)	63+67	1+0
Singulat korteks	30 (R+L)	69+83	1+35
Dorsal posterior singulat korteks	31 (R+L)	511+646	233+364
Angular girus	39(R+L)	540+1009	602+898
Subramarjinal girus	40(R+L)	476+814	461+741

BA: Broadmann alan, **R:** Sağ (right), **L:** Sol (left), **TB:** Tohum bölgesi

DEHB ve Kontrol gruplar arası ikinci seviye analizleri iki örneklem t testi ile yapılarak aşağıda elde edilen sonuçlar verilmektedir.

Tablo 4.3 kontrol ve DEHB grupları için eşik voksel değeri ($p\text{-unc}<0.001$) seçildiğinde kontrol>DEHB karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark kümesine (kontrolde aktivasyon gösteren DEHB’de göstermeyen) ait aktivasyon bölgelerini göstermektedir. DEHB>kontrol karşılaştırması ise tersini temsil etmektedir. Sonuçlarımızın istatistikte genel olarak bilinen p-düzeltilmemiş (uncorrected) değeri anlamlılık eşiği olan $p<0.05$ ’den daha hassas bir şekilde çok yüksek istatistiksel anlamlılık $p\text{-unc}<0.001$ değeri seçilmiştir.

Kontrol>DEHB analizi gerçekleştirildiğinde elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

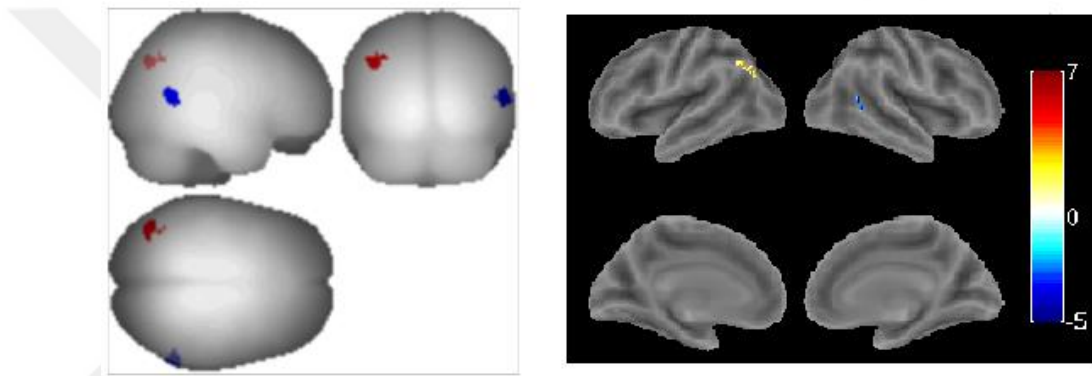
Kontrol grubunda PCC bölgesi tohum olarak seçildiğinde sol assosiasyon görsel korteks (BA 19L), sol angular girus (BA 39L) ve sol somatosensori assosiasyon korteks (BA 7L) ile daha fazla aktivasyon göstermiştir. Sol IPL bölgesi; sol dorsal posterior singulat korteks (BA 31L) ve sağ dorsal posterior singulat korteks (BA 31R) ile daha fazla aktivasyon göstermiştir. Sol angular girus (BA 39L) bölgesi; sol subramarjinal girus (BA 40L) ve sol somatosensori assosiasyon korteks (BA 7L) ile daha fazla aktivasyon göstermiştir.

DEHB>kontrol analizi gerçekleştirildiğinde elde edilen sonuçlar ise aşağıdaki gibidir.

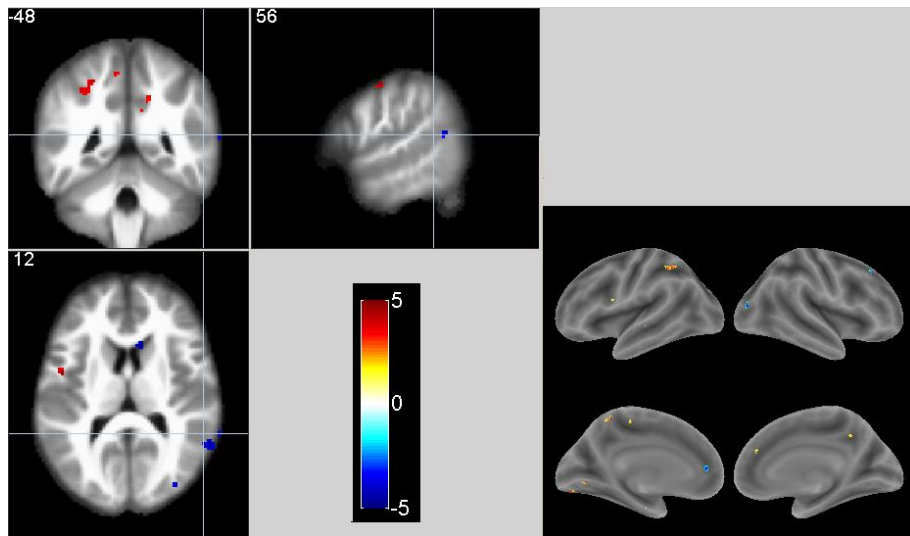
DEHB grubunda PCC bölgesi; sağ superior temporal girus (BA 22R), sağ middle temporal girus (BA 21R), sağ angular girus (BA 39R) ile daha fazla aktivasyon göstermiştir. Sol dorsal anterior singulat korteks (BA 31L); sağ superior temporal girus (BA 22R), sağ middle temporal girus (BA 21R), sağ angular girus (BA 39R) ile daha

fazla aktivasyon göstermiştir. Sol angular girus (BA 39L) bölgesi, sağ superior temporal girus (BA 22R) ve sağ middle temporal girus (BA 21R) ile daha fazla aktivasyon göstermiştir.

Şekil 4.2’de PCC tohum olarak seçildiğinde DEHB>kontrol ve kontrol>DEHB analiz sonucu sunulmuştur. PCC tohum olarak seçildiğinde DEHB>kontrol analizinde sol assosiasyon görsel korteks (BA 19L) ve sol somatosensori assosiasyon görsel korteks (BA 7L) sırasıyla 83 ve 20 voksel ile kontrol>DEHB analizinde ise sol angular girus (BA 39L) 35 voksel ile aktivasyon göstermektedir ve bu bölge şekilde kırmızı renkle belirtilmiştir.



Şekil 4.2. 10K10D: PCC tohum bölgesi olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları. (a) Kırmızı: Kontrol> DEHB ve Mavi; DEHB> Kontrol (b) 3 boyutlu yüzey görüntüsü



Şekil 4.3. Sol angular girus (BA 39L) tohum olarak seçildiğinde gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıkları. (a) Kırmızı: Kontrol>DEHB ve Mavi; DEHB> kontrol (b) 3 boyutlu yüzey görüntüsü

DEHB>kontrol PCC tohum olarak seçildiğinde, sağ superior temporal girus (BA 22R), sağ middle temporal girus (BA 21R) ve sağ angular girus (BA 39R) sırasıyla 63, 50, 25 voksel ile aktivasyon göstermektedir. Bu aktif bölgeler eşik renk çubuğu ile temsil edilmektedir. Bu iki analize ait yüzey görüntüleri Şekil 4.3.b'de verilmiştir.

Kontrol>DEHB analizinde sol angular girus (BA 39L) tohum olarak seçildiğinde sol subramarjinal girus (BA 40L) ve sol somatosensori assosiasyon korteks (BA 7L) sırasıyla 47 and 40 voksel ile aktivasyon göstermektedir. Diğer taraftan DEHB>kontrol analizinde sağ superior temporal girus (BA 22R) ve sağ middle temporal girus (BA 21R) sırasıyla 50 ve 25 voksel ile aktivasyon göstermektedir. DEHB>kontrol durumunda aktivasyon gösteren bölgelerin beyin sağ hemisferinde olması dikkat çekmektedir. Yapılan karşılaştırmalar sonucu aktivasyon gösteren bölgeler eşik renk çubuğu ile Şekil 4.3.a'da yüzey görüntüleri ile Şekil 4.3.b'de verilmiştir.

Tez çalışmasında 10K10D veri grubuna ait yukarıda bahsedilen sonuçlar Current Medical Imaging Review (SCI expanded) dergisinde yayınlanmıştır [147]. Elde edilen DMN bölgelerine göre analiz sonuçlarının DEHB'li çocuklar ve Kontrol grubu arasındaki farklılıkları tezin tartışma bölümünde irdelenmiştir.

Tablo 4.3. 10K10D: DMN bölgeleri tohum olarak seçildiğinde DEHB ve kontrol grubu arasındaki istatistiksel olarak anlamlı farklılık

<i>Kontrol > DEHB [1 -1]</i>							
Tohum Bölgeleri	Küme (x, y, z)	Toplam vöksel (k)	Küme p-unc	Küme p-FWE	Küme p-FDR	İlişkili bölgeler	Vöksel sayısı
Posterior singulat korteks	(-42 -74 +38)	154	0.0000	0.0002	0.0002	Assosiasyon görsel korteks (BA 19L)	83
						Angular girus (BA 39L)	35
						Somatosensori assosiasyon korteks (BA 7L)	20
Sol inferior parietal lob	(-06 -54 +26)	126	0.0000	0.0013	0.0013	Dorsal posterior singulat korteks (BA 31 L)	69
						Dorsal posterior singulat korteks (BA 31R)	40
Angular girus (BA 39L)	(-32 -54 +48)	88	0.0002	0.0129	0.0135	Subramarjinal girus (BA 40L)	47
						Somatosensori assosiasyon korteks (BA 7L)	40
<i>Kontrol < DEHB [-1 1]</i>							
Posterior singulat korteks	(+64 -52 +08)	82	0.0003	0.0188	0.0185	Superior temporal girus (BA 22R)	63
						Middle temporal girus (BA 21R)	50
						Angular girus (BA 39R)	25
Dorsal anterior singulat korteks (BA 31L)	(+62 -58 +16)	123	0.0000	0.0013	0.0011	Superior temporal girus (BA 22R)	55
						Middle temporal girus (BA 21R)	35
						Angular girus (BA 39R)	32
Angular girus (BA 39L)	(+64 -52 +08)	82	0.0003	0.0188	0.0185	Superior temporal girus (BA 22R)	50
						Middle temporal girus (BA 21R)	25

Tez esnasında kaydedilen veri sayısını artmasıyla birlikte 15 kontrol 15 DEHB grubu (15K15D) oluşturularak bir önceki analiz çalışmasından farklı olarak sadece DMN değil tüm beyin bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallık tohum-voksel analizi yanında ROI-ROI analizleri ile de çalışılmıştır.

Bu çalışmada ilk kez DEHB tanısı almış 26 çocuk ile kontrol grubunu oluşturan 23 çocuktan toplanan MR verileri ile gerçekleştirilmiştir. Ancak DEHB'li onbir çocuk ile kontrol grubuna ait 8 çocuk fonksiyonel MR çekimi esnasında oluşan baş hareketlerinin belirlenen kriterden fazla olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Veri grubundaki çocukların hepsi sağ elini kullanmaktadır. 3 kız ve 12 erkek çocuktan oluşan DEHB veri grubunun yaş aralığı 9-15 yıl ve ortalaması 11.6 ± 2.5 , Connors skor değerleri 25-32 aralığında ve ortalaması 28.47 ± 2.39 olarak belirlenmiştir. Yaş aralığı 11-16 yıl ve ortalaması 13.4 ± 1.76 olarak belirlenen 5 kız ve 10 erkek çocuk ise kontrol grubunu temsil etmektedir.

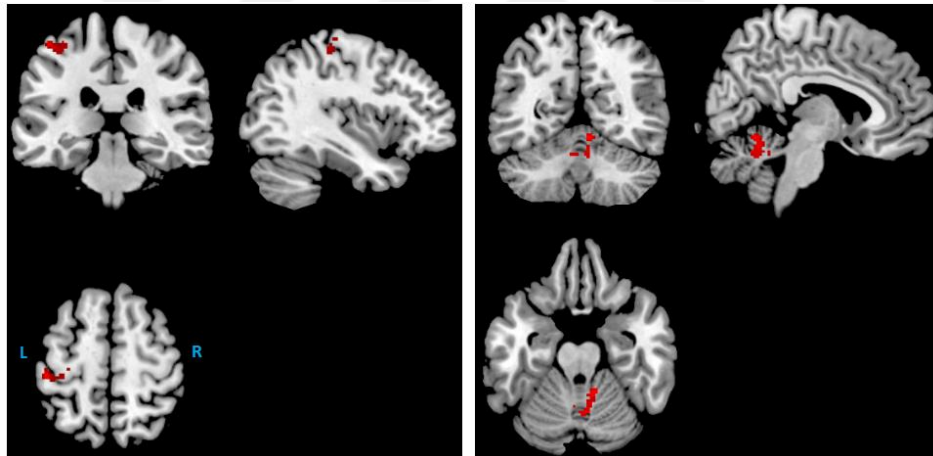
CONN araç kutusu belli bir vokselin BOLD sinyalinin temporal korelasyonunu beyindeki geriye kalan voksellerinkiyle beraber hesaplayarak tohuma dayalı analiz yapmakta ve Broadmann bölgelerine göre vokselleri ROI'ler şeklinde gruplandırarak ve ROI'ler arasındaki temporal korelasyonu hesaplayarak ROI'ye dayalı analiz yapmaktadır. Her çocuğun fMRG verileri ile tohum-voksel ve ROI-ROI fonksiyonel bağlantısallık haritaları elde edilmiştir ve her ROI'deki voksellerin tamamının ortalama BOLD zaman serisi ile her ROI çifti arasındaki korelasyonlar, bağlantısallığın yansımaları olarak hesaplanmıştır. Birinci seviye analizler kullanılarak her grubun grup içi analizi gerçekleştirilmiştir. Grup içi analiz için birinci seviye analiz ve gruplar arası için ikinci seviye analiz kullanılarak tohum-voksel analiz ve ROI-ROI analizi gerçekleştirilmiştir. Bağlantısallığın iki yönlü incelenmesi (yani pozitif ve negatif ilişkiler) için $p \leq 0.001$ 'lik bir pik voksel eşiği ve $p \leq 0.05$ 'lik bir küme boyut eşiği seçilmiştir.

Tohum-voksel analizinin istatistik analizi için $p\text{-FWE} < 0.05$ yükseklik eşiği kullanılmıştır ve sonuçlar FWE değerine göre belirtilmiştir. Diğer taraftan ROI-ROI sonuçları $p\text{-FDR} < 0.05$ seviyesinde önemli olmakla birlikte sonuçlar bu eşik değere göre verilmiştir. CONN araç kutusu tohum voksel analizinde FWE, ROI analizinde FDR istatistiksel değerine göre anlamlılık eşiği belirlemeyi önermektedir. Bu çalışmada tohumlar olarak ROI'ler her hemisferde 42 BA ve DMN ilişkili 11 bölge

seçilmiştir. Tohum-voksel analiz kullanılarak beynin geriye kalanıyla yoğunlukları ilişkilendirilmiştir ve ROI-ROI analizi uygulanarak diğer ROI'lerle olan bağlantısallıkları ölçülmüştür. T-istatistiğinin kullanıldığı p -corrected <0.05 (FWE ve FDR) ikinci seviye analiz ile gruplar arası farklar değerlendirilmiştir.

Tohum-voksel analizinin uygulanmasıyla elde edilen sonuçlar Tablo 4.4'te verilmiştir.

Kontrol>DEHB karşılaştırmasında sol premotor korteks (BA 6L) tohum olarak seçildiğinde sol birincil somatosensori korteks (BA 1L, 2L ve 3L), sol birincil motor korteks (BA 4L), sol premotor korteks (BA 6L) ve sol subramarjinal girusun (BA 40L) dahil olduğu bölgelerle bağlantısallık göstermiştir. Sağ fusiform girus (BA 37R) tohum olarak seçildiğinde ise BA'de etiketlenmeyen serebellum bölgeleri ile bağlantısallık göstermiştir. Bu sonuçlar Şekil 4.4.a ve 4.4.b'de verilmektedir.



(a) TB: BA 6L

(b) TB: BA 37

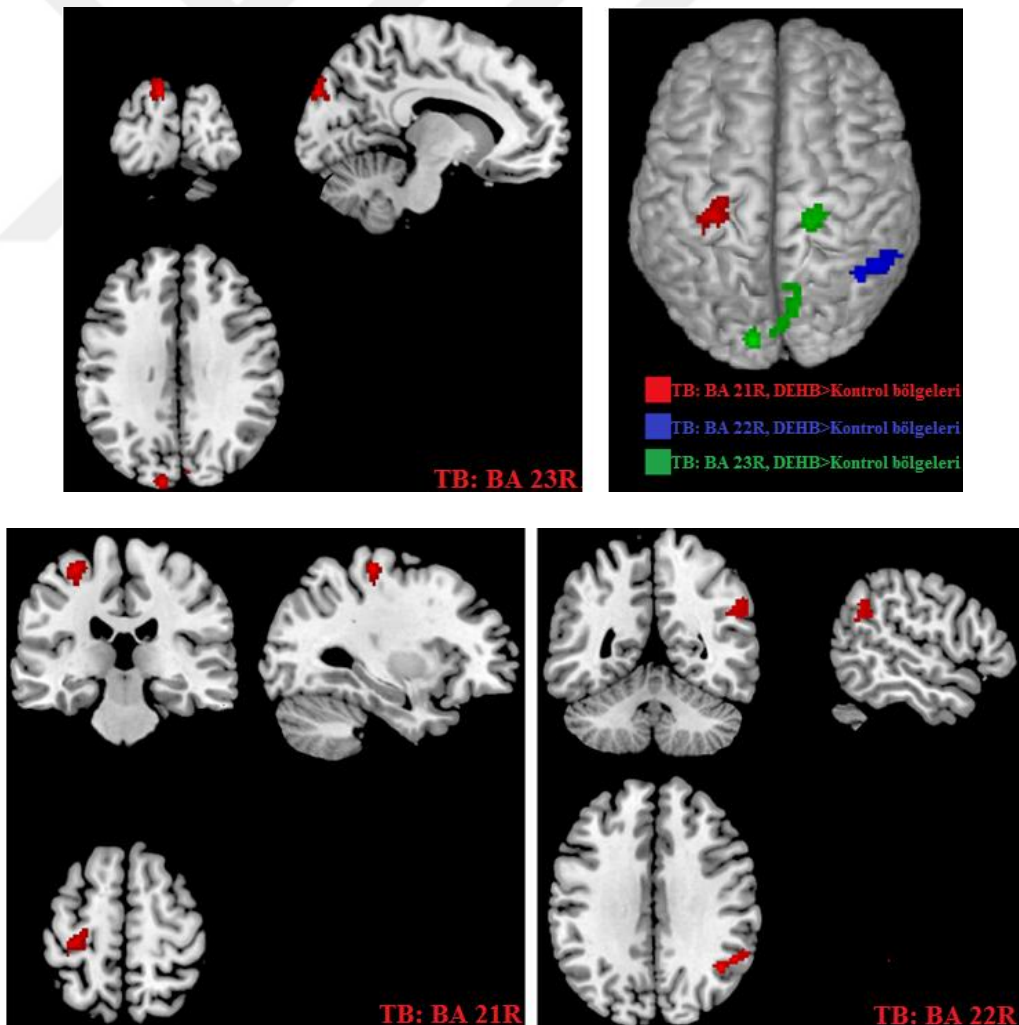
Şekil 4.4. 15K15D: Kontrol>DEHB bağlantısallık sonuçları

DEHB>kontrol için (Şekil 4.5'te görüldüğü gibi) sağ middle temporal girus (BA 21R) tohum olarak seçildiğinde sol birincil motor korteks (BA 4L), sol birincil somatosensori korteks (BA 2L ve 3L), sol premotor korteks (BA 6L) ve sol subramarjinal girus (BA 40L) ile bağlantısallık göstermiştir.

Sağ superior temporal girus (BA 22R) tohum olarak seçildiğinde sağ subramarjinal girus (BA 40R) ve sağ angular girus (BA 39R) dahil olduğu bölgeler ile bağlantısallık elde edilmiştir.

Sağ ventral posterior singulat korteks (BA 23R) tohum olarak seçildiğinde bilateral assosiasyon görsel korteks (BA 19), bilateral ikincil görsel korteks (BA 18), sağ dorsal posterior singulat korteks (BA 31R) ve sağ singulat korteks (BA 30R)'nin dahil olduğu bölgeler ile bağlantısallık tespit edilmiştir.

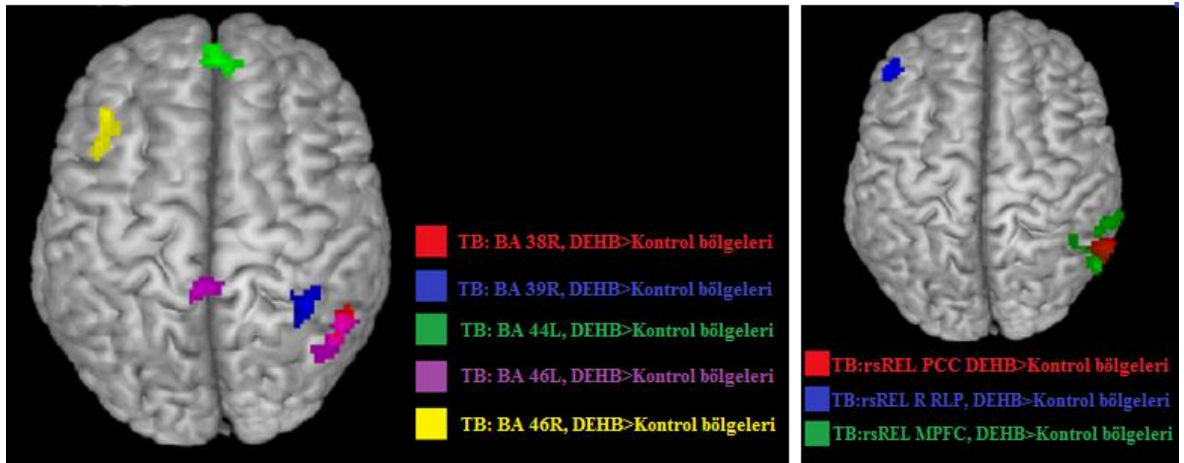
Şekil 4.5 sağ middle temporal girus (BA 22R), superior temporal girus (BA 22R) ve ventral posterior singulat kortekse (BA 23R) ait tohum tabanlı analiz sonuçlarını ortogonal ve 3 boyutlu yüzey görüntüleri olarak vermektedir. Sağ temporal kutup (BA 38R) tohum iken sağ angular girus (BA 39R) ve superior temporal girus (BA 22R) ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ angular girus (BA 39R) tohum iken sağ somatosensori assosiasyon korteks (BA 5R ve 7R) ve sağ subramarjinal girus (BA 40R) ile bağlantısallık göstermiştir.



Şekil 4.5. 15K15D: BA (21R, 22R ve 23R) tohum bölge iken DEHB>Kontrol bölgeleri, aynı bölgelerin yüzey görüntüleri

Sol inferior frontal korteks (IFC) pars operkularis (BA 44L) tohum iken bilateral dorsal frontal korteks (BA 8) ve bilateral dorsolateral prefrontal korteks (BA 9) ile bağlantısallık göstermiştir. Sol dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L) tohum iken sağ angular girus (BA 39R), sağ subramarjinal girus (BA 40R), sağ somatosensori assosiasyon korteks (BA 7R) ve sağ assosiasyon görsel korteks (BA 19R) ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ dorsolateral prefrontal korteks (BA 46R) tohum iken sol inferior prefrontal girus (BA 47L), sol orbitofrontal korteks (BA 11L) ve sol temporopolar alan (BA 38L) ile bağlantısallık bulunmuştur.

Dinlenme durum bölgeleri olarak tanımlanan rsREL PCC, rsREL sağ IPL ve rsREL MPFC bölgelerin bağlantısallık sonuçları DEHB>kontrol sonuçları Tablo 4.4'de verilmektedir. PCC tohum iken sağ middle temporal girus (BA 21R), sağ superior temporal girus (BA 22R), sağ angular girus (BA 39R), sol assosiasyon görsel korteks (BA 19L) ve sol fusiform girus (BA 37L) ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ IPL tohum iken sol dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L) ve sol anterior prefrontal korteks (BA 10L) ile bağlantı göstermektedir. MPFC tohum iken sağ angular girus (BA 39R), sağ superior temporal girus, (BA 22R), sağ assosiasyon görsel korteks (BA 19R) ve sağ middle temporal girus (BA 21R) ile bağlantısallık göstermiştir. Şekil 4.6 tohum bölgelerine ait yüzey görüntülerini vermektedir.



Şekil 4.6. 15K15D: Tablo 4.4'te verilen DEHB>Kontrol bağlantısı sonuçlarının diğer tohum bölgelerine ait 3 boyutlu yüzey görüntüleri

Tablo 4.4. 15K15D: Tohum tabanlı analiz sonuçları (Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol)

<i>Kontrol>DEHB [-1 -1]</i>							
Tohum bölgeleri	Küme (x, y, z)	Toplam voksel (k)	Küme p-unc	Küme p-FWE	Küme p-FDR	İlişkili bölgeler	Voksel sayısı
Premotor korteks (BA 6L)	(-46 -26 +60)	83	0.0012	0.0488	0.0299	Birincil somatosensori korteks (BA 3L)	33
						Birincil motor korteks (BA 4L)	25
						Birincil somatosensori korteks (BA 1L)	14
						Premotor korteks (BA 6L)	5
						Birincil somatosensori korteks (BA 2L)	2
						Subramarjinal girus (BA 40L)	2
						BA. Etiketsiz	2
Fusiform girus (BA 37R)	(+06 -58 -12)	104	0.0003	0.0122	0.0044	Etiketsiz (serebellum)	104
<i>Kontrol <DEHB [-1 1]</i>							
Temporal girus (BA 21R)	(-28 -28 +62)	157	0.0000	0.0019	0.0023	Birincil motor korteks (BA 4L)	115
						Birincil somatosensori korteks (BA 3L)	27
						Premotor korteks (BA 6L)	9
						Birincil somatosensori korteks (BA 2L)	2
						Subramarjinal girus (BA 40L)	1
						BA. Etiketsiz	3
Superior temporal girus (BA 22R)	(+42 -56 +32)	162	0.0000	0.0007	0.0006	Subramarjinal girus (BA 40R)	81
						Angular girus (BA 39R)	19
						Etiketsiz	62
Ventral posterior singulat korteks (BA 23R)	(+10 -74 +18)	107	0.0001	0.0067	0.01147	Assosiasyon görsel korteks (BA 19L)	63
	(-10 -90 +32)	88	0.0004	0.0195	0.0160	Assosiasyon görsel korteks (BA 18L)	58
	(+18 -30 +74)	82	0.0006	0.0277	0.0160	Dorsal posterior singulat korteks (BA 31R)	19
						Singulat korteks (BA 30R)	14
						Assosiasyon görsel korteks (BA 19R)	9
						Assosiasyon görsel korteks (BA 18L)	7
						Etiketsiz	107

Tohum bölgeleri	Küme (x, y, z)	Toplam voksel (k)	Küme p-unc	Küme p-FWE	Küme p-FDR	İlişkili bölgeler	Voksel sayısı
Temporopolar alan (BA 38R)	(52 -54 +14)	85	0.0009	0.0347	0.0537	Angular girus (BA 39R)	45
						Superior temporal girus (BA 22R)	17
						Etiketsiz	23
Angular girus (BA 39R)	(38 -46 +62)	94	0.0006	0.0249	0.0329	Somatosensori assosiasyon korteks (BA 5R)	20
						Somatosensori assosiasyon korteks (BA 7R)	18
						Subramarjinal girus (BA 40L)	5
						Etiketsiz	51
IFC pars opercularis (BA 44L)	(04 +54 +46)	89	0.0005	0.0221	0.0234	Dorsal frontal korteks (BA 8R)	8
						Dorsolateral prefrontal korteks (BA 9L)	1
						Dorsolateral prefrontal korteks (BA 9R)	2
						Dorsal frontal korteks (BA 8L)	1
						Etiketsiz	77
Dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L)	(52 -56 +36)	103	0.0003	0.0129	0.0131	Angular girus (BA 39R)	41
	(-02 -40 +42)	83	0.0009	0.0375	0.0193	Dorsal posterior singulat korteks (BA 31L)	41
						Subramarjinal girus (BA 40R)	38
						Somatosensori assosiasyon korteks (BA 7L)	25
						Somatosensori assosiasyon korteks (BA 7R)	13
						Assosiasyon görsel korteks (BA 19R)	2
						Dorsal posterior singulat korteks (BA 31R)	6
						Somatosensori assosiasyon korteks (BA 5L)	5
						Etiketsiz	15

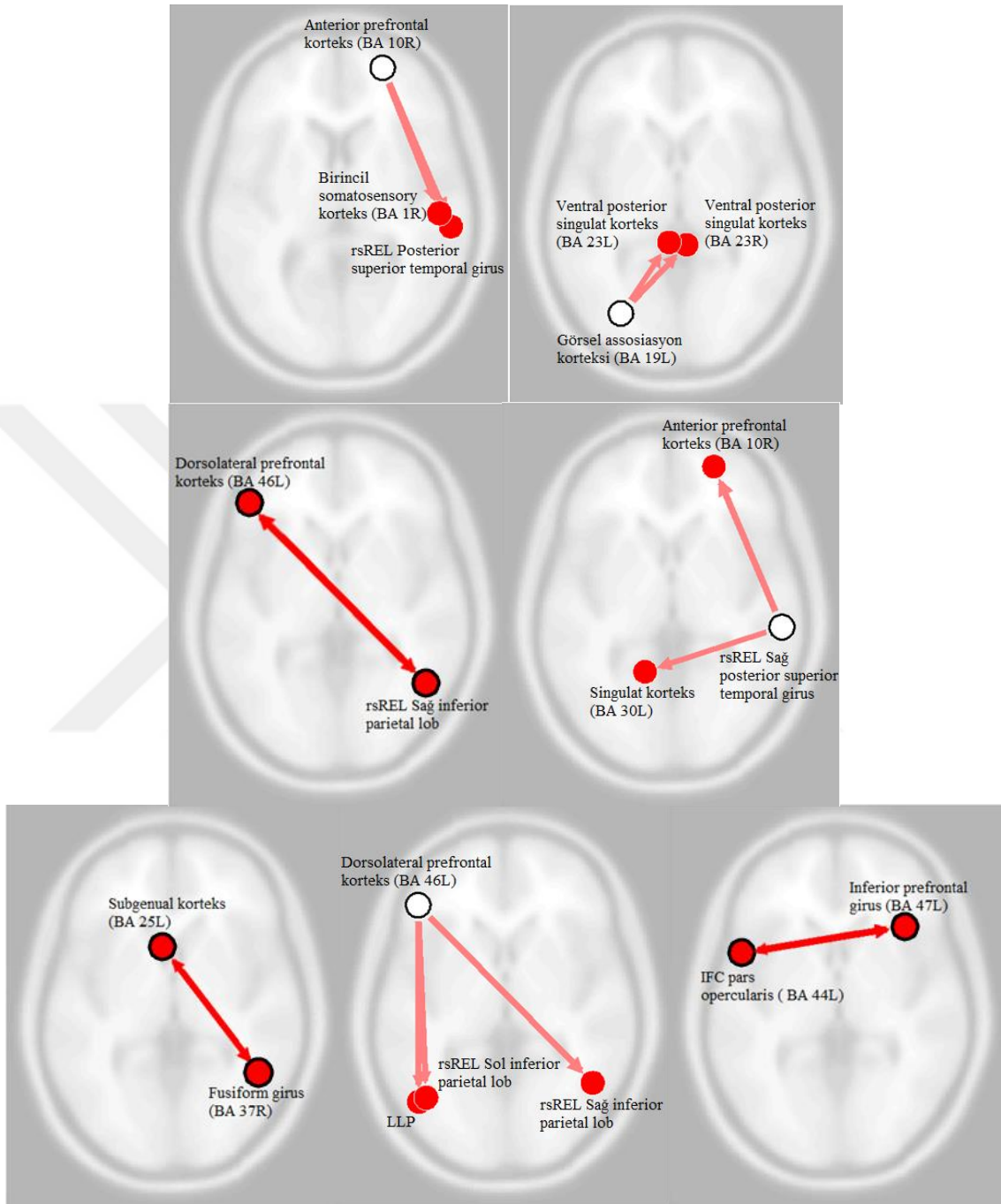
Dorsolateral prefrontal korteks (BA 46R)	(-46 +18 -10)	87	0.0009	0.0338	0.0407	Inferior prefrontal girus (BA 47L)	65
						Orbitofrontal korteks (BA 11L)	10
						Temporopolar alan (BA 38L)	3
						Etiketsiz	9
rsREL PCC	(+64 -54 +08)	134	0.0000	0.0021	0.0038	Middle temporal girus (BA 21R)	53
	(-58 -70 +02)	97	0.0003	0.0141	0.0131	Superior temporal girus (BA 22R)	52
						Angular girus (BA 39R)	19
						Assosiasyon görsel korteks (BA 19L)	51
						Fusiform girus (BA 37L)	43
						Etiketsiz	13
rsREL sağ RLP	(-50 +42 +16)	91	0.0006	0.0250	0.0324	Dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L)	84
						Anterior prefrontal korteks (BA 10L)	5
						Etiketsiz	2
rsREL MPFC	(+62 -62 +14)	187	0.0000	0.0003	0.0004	Angular girus (BA 39R)	94
	(+62 -42 +08)	110	0.0002	0.0092	0.0065	Superior temporal girus (BA 22R)	141
						Assosiasyon görsel korteks (BA 19R)	19
						Middle temporal girus (BA 21R)	28
						Etiketsiz	15

*rsREL bölgeleri: CONN araç kutusunda DMN için tanımlanmış olan ilişkili dinlenme hali bölgeleri

Beyindeki tüm BA ve rsREL bölgeleri sırasıyla tohum olarak seçilmesiyle yapılan ROI-ROI analizi sonucunda (Şekil 4.7 ve Tablo 4.5'te görüldüğü gibi) birbirleriyle güçlü bağlantısallığı olan bölgeler elde edilmiştir. Sağ anterior prefrontal korteks (BA 10R) tohum ROI olarak seçildiğinde rsREL sağ posterior superior temporal girus ($t = 4.9$, $p\text{-FDR} = 0.0000$) ve sağ birincil somatosensori korteks (BA 1R) ($t = 3.74$, $p\text{-FDR} = 0.0412$) ile bağlantısallık göstermiştir. Sol assosiasyon görsel korteks (BA 19L) kaynak tohum ROI iken sol ventral posterior singulat korteks (BA 23L) ($t = 3.92$, $p\text{-FDR} = 0.0311$) ve sağ ventral posterior singulat korteks (BA 23R) ($t = 3.85$, $p\text{-FDR} = 0.0311$) ile bağlantısallığı bulunmuştur. Sol subgenual korteks (BA 25L) tohum ROI iken sağ fusiform girus (BA 37R) ($t = 4.02$, $p\text{-FDR} = 0.0396$) ile bağlantısallık göstermiştir. Sol IFC pars operkularis (BA 44L) tohum ROI iken sağ inferior prefrontal girus (BA 47R) ile ($t = 4.54$, $p\text{-FDR} = 0.0096$) ile bağlantısallık elde edilmiştir. Sol dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L) tohum ROI iken rsREL sağ inferior parietal lob ($t = 4.60$, $p\text{-FDR} = 0.0082$) ve rsREL sol inferior parietal lob ($t = 3.67$, $p\text{-FDR} = 0.0409$) ile bağlantısallık hesaplanmıştır. rsREL sağ inferior parietal lob tohum ROI iken sağ anterior prefrontal korteks (BA 10R) ($t = 0.17$, $p\text{-FDR} = 0.0036$) ve sol singulat korteks (BA 30L) ($t = 3.74$, $p\text{-FDR} = 0.0412$) ile bağlantısallık göstermiştir.

Tez çalışmasında 15K15D veri grubuna ait yukarıda bahsedilen sonuçlar Journal of Medical and Biological Engineering (SCI expanded) dergisinde yayınlanmıştır [148].

Elde edilen tüm beyin tohum ve ROI analiz sonuçları fonksiyonel olara incelendiğinde özetle yüz duygu tanıma ve sensori-motor bölgelerini içermekte olup DEHB'li çocuklarda bu bölgeler ile Kontrol grubu arasındaki farklılıklar tezin tartışma bölümünde irdelenmiştir.



Şekil 4.7. 15K15D: DEHB>Kontrol; Tüm beyin için ROI-ROI analiz sonuçları

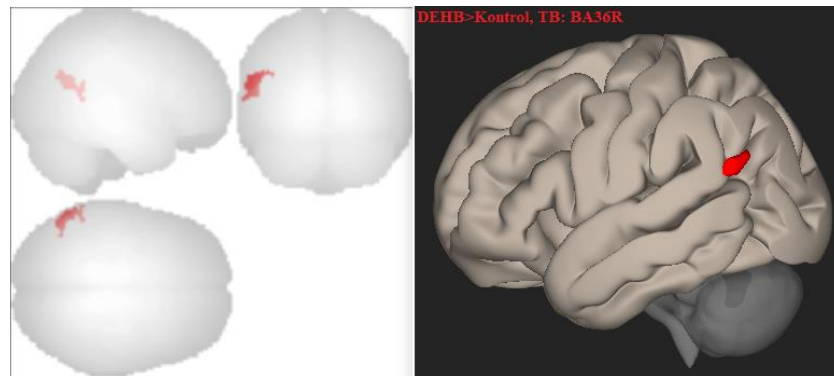
Tablo 4.5. 15K15D: DEHB>Kontrol; Tüm beyin için ROI-ROI analiz sonuçları

Kaynak ROI	İlişkili ROI	Beta	T	p-unc	p-FDR
Anterior prefrontal korteks (BA 10R)	rsREL Sağ posterior superior temporal girus	0.17	4.90	0.0000	0.0000
	Birincil somatosensori korteks (BA 1R)	0.14	3.74	0.0008	0.0412
Görsel assosiasyon korteks (BA 19L)	Ventral posterior singulat korteks (BA 23L)	0.17	3.92	0.0005	0.0311
	Ventral posterior singulat korteks (BA 23R)	0.14	3.85	0.0006	0.0311
Subgenuel korteks (BA 25L)	Fusiform girus (BA 37R)	0.14	4.02	0.0004	0.0396
Fusiform girus (BA 37R)	Subgenuel girus (BA 25L)	0.14	4.02	0.0004	0.0396
IFC pars opercularis (BA 44L)	Inferior prefrontal girus (BA 47R)	0.13	4.54	0.0001	0.0096
Dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L)	rsREL sağ inferior parietal lob	0.19	4.60	0.0001	0.0082
	rsREL sol inferior parietal lob	0.18	3.67	0.0010	0.0409
Inferior prefrontal girus (BA 47R)	IFC pars opercularis (BA 44L)	0.13	4.54	0.0001	0.0096
rsREL sağ inferior parietal lob	Dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L)	0.19	4.60	0.0001	0.0082
rsREL sağ posterior superior temporal girus	Anterior prefrontal korteks (BA 10R)	0.17	4.90	0.0000	0.0036
	Singulat korteks (BA 30L)	0.11	3.74	0.0008	0.0412

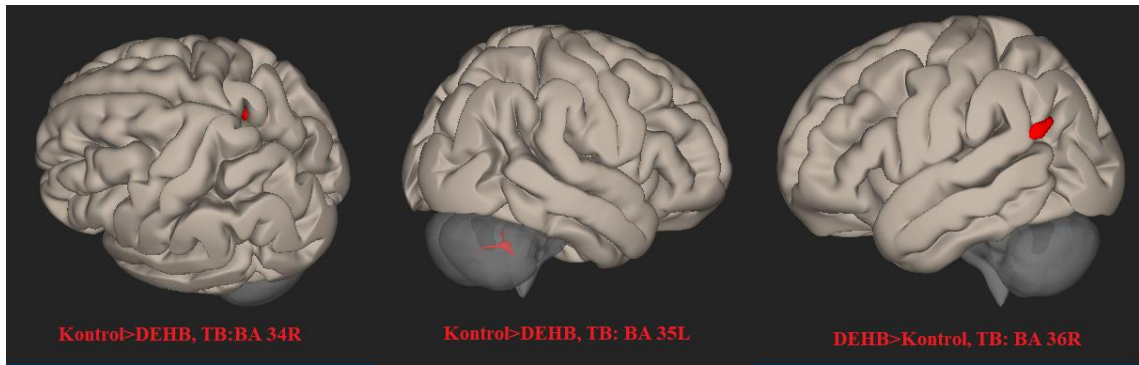
Kaydedilen yeni verilerin ilgili gruplara dahil edilmesiyle birlikte 20 kişilik DEHB ve kontrol grupları (20K20D) oluşturularak tohum ve ROI tabanlı analizler yapılmıştır.

Yine bu çalışmada ilk kez DEHB tanısı almış 38 çocuk ile kontrol grubunu oluşturan 31 çocuktan toplanan MR verileri kullanılmıştır. Ancak DEHB'li 18 çocuk ile kontrol grubuna ait 11 çocuk fonksiyonel MR çekimi esnasında oluşan baş hareketlerinin belirlenen kriterden fazla olması ve/veya anatomik görüntülerdeki bozukluk nedeniyle çalışmaya dahil edilmemiştir. Daha önce de belirtildiği gibi veri grubundaki çocukların hepsi sağ elini kullanmaktadır. 4 kız ve 16 erkekten oluşan DEHB veri grubunun yaş aralığı 9-16 yıl ve ortalaması 11.8 ± 2.29 olarak belirlenmiştir. Yaş aralığı 9-16 yıl ve ortalaması 13 ± 1.78 olarak belirlenen 10 kız ve 10 erkek çocuk ise kontrol grubunu temsil etmektedir. DEHB grubuna ait Conners skor değerleri 25-33 aralığında ve ortalaması 28.55 ± 2.46 olarak belirlenmiştir.

İlgili veri gruplarıyla yapılan bu çalışmada tohum-voksel ve ROI-ROI analizinde çeşitli alt bölgelere ait sonuçlar elde edilmiş olup bu çalışmada CONN araç kutusunun 2017 son sürümü kullanılmıştır. Tohum-voksel analiziyle Kontrol>DEHB karşılaştırmasında anterior entorhinal korteks (BA 34R) tohum iken prekuneus ile korelasyona sahiptir. Perirhinal korteks (BA 35L) tohum iken serebellum ile korelasyon göstermiştir. DEHB>kontrol karşılaştırmasında parahipokampal korteks (BA 36R) voksel düzeyinde en yüksek korelasyonu lateral oksipital korteks ile gösterirken, angular girus, subramarjinal girus, middle temporal girus bölgeleri ile de korelasyon göstermiştir (Şekil 4.8). Anterior entorhinal korteks, perirhinal korteks ve parahipokampal korteks epizodik hafıza bölgelerindedir. Bu bölgelerin tohum olmasıyla gerçekleştirilen analiz sonuçları Şekil 4.9'da sunulmuştur.

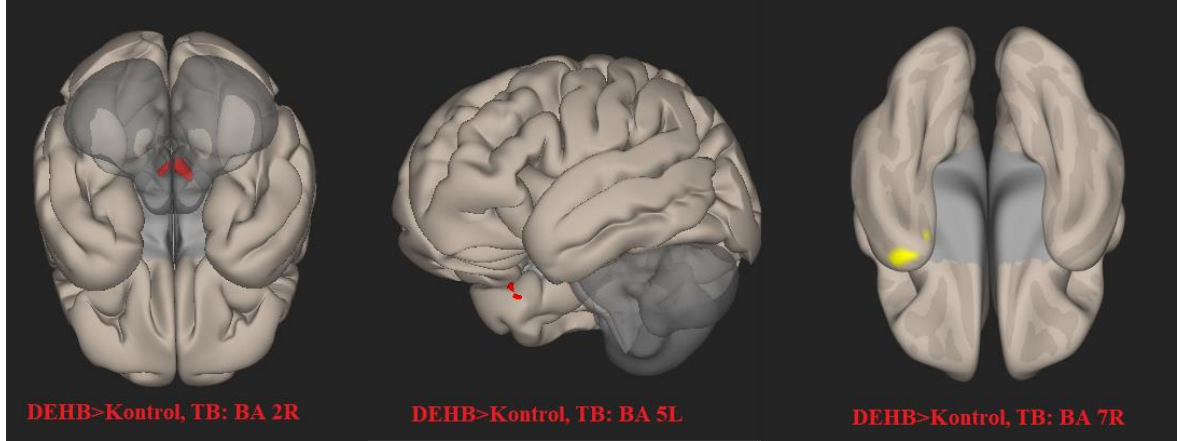


Şekil 4.8. 20K20D: Parahipokampal korteks tohum iken DEHB>Kontrol analiz sonucu



Şekil 4.9. 20K20D: Epizodik hafıza bölgeleri DEHB>Kontrol ve Kontrol>DEHB analiz sonuçları

Tohum-voksel analiziyle DEHB>kontrol karşılaştırmasında birincil somatosensori korteks (BA 2R) tohum iken beyin sapı ile korelasyon göstermiştir. Somatosensori assosiasyon korteks tohum iken (BA 5L) sağ temporal kutup ile korelasyon gösterirken, somatosensori assosiasyon korteks tohum olduğunda ise (BA 7R) sol temporal kutup ile korelasyon göstermiştir. Belirtilen bu sensorimotor bölgeleri tohum iken DEHB>kontrol sonuçları Şekil 4.10 ile sunulmaktadır.

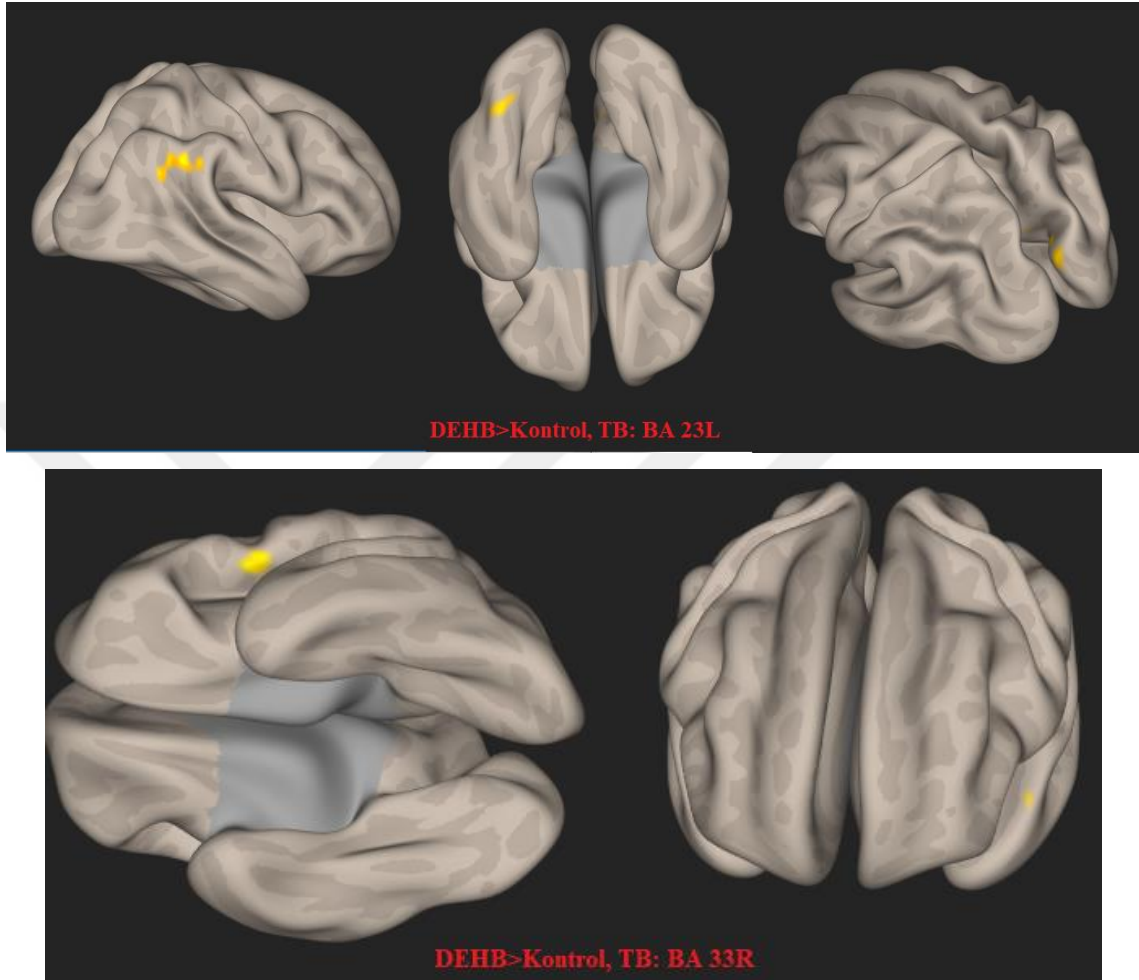


Şekil 4.10. 20K20D: Somatosensori bölgeleri DEHB>Kontrol analiz sonuçları

Tohum-voksel analizi ile DEHB>kontrol karşılaştırmasında ventral posterior singulat korteks (BA 23L) bölgesi tohum iken DMN bölgelerinden olan angular girus ile kuneal korteks oksipital fusiform girus, prekuneus korteks, intra calcarine korteks, subramarjinal girus, serebellum ile bağlantısallık göstermiştir.

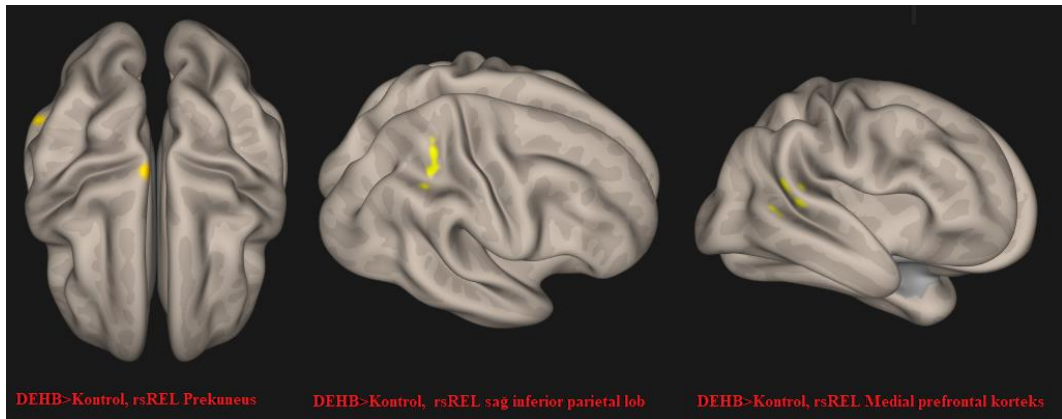
Anterior singulat korteks (BA 33R) tohum iken ise kuneal korteks, prekuneus korteks, merkezi operkular korteks, frontal operkulum korteks ve temporal kutup ile bağlantısallık göstermiştir. Şekil 4.11 ile DEHB hastalığı için önemli singulat

bölgelerinden olan posterior singulat korteks ile anterior singulat korteks tohum olarak seçildiğinde DEHB’de kontrole göre aktivasyonun arttığı bölgeler verilmektedir.



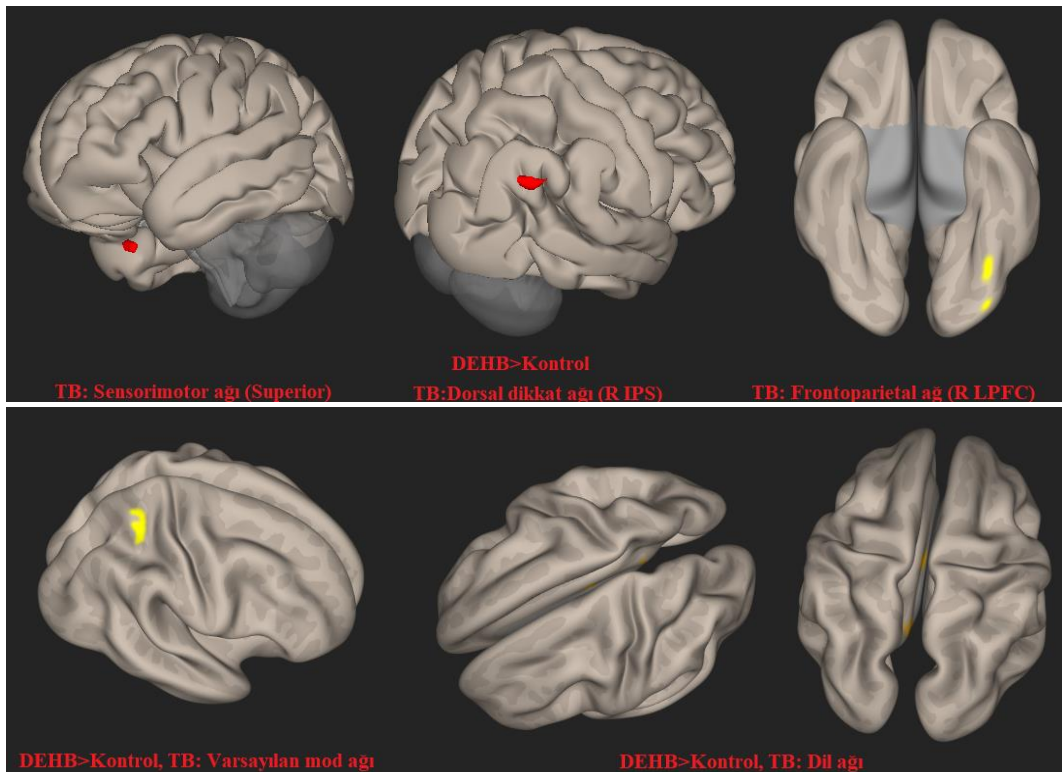
Şekil 4.11. 20K20D: Singulat bölgeleri DEHB>Kontrol analiz sonuçları

Tohum-voksel analizi uygulandığında DEHB>kontrol karşılaştırmasında rsREL prekuneus bölgesi tohum iken sağ middle temporal girus, sağ presentral girus ve sağ angular girus ile korelasyon göstermiştir. rsREL sağ inferior parietal lobçuk bölgesi tohum iken sağ superior parietal lobçuk, sağ subramarjinal girus ve sağ angular girus ile korelasyon elde edilmektedir. rsREL medial prefrontal korteks tohum iken sağ middle temporal girus, sağ subramarjinal girus, sağ angular girus ile korelasyon göstermiştir. DMN bölgelerini oluşturan bu bölgelerin tohum olarak seçilmesiyle aktivasyon olan bölgeler Şekil 4.12’de verilmektedir.



Şekil 4.12. 20K20D: DMN bölgeleri DEHB>Kontrol analiz sonuçları

Tohum-voksel analizinde DEHB'in kontrole göre kıyaslaması yapıldığında DMN tohum ROI iken sağ superior parietal lob ile bağlantısallık göstermiştir. Sensorimotor ağ tohum ROI iken sağ temporal kutup ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ dorsal dikkat ağı tohum iken sağ lateral oksipital korteks ve sağ angular girus ile korelasyon elde edilmiştir. Sağ frontoparietal ağ tohum iken sol oksipital fusiform girus, sol lateral oksipital korteks, sol serebellum, sol temporal oksipital fusiform ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ dil ağı tohum iken ise singulat girus ile bağlantısallık göstermiştir. Bu ağlara ait bağlantısallığın olduğu aktivasyon bölgeleri Şekil 4.13'te verilmektedir.



Şekil 4.13. 20K20D: Ağlar DEHB>Kontrol analiz sonuçları

Tablo 4.6. 20K20D: Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol tohum-voksel analiz sonuçları

	Küme (x, y, z)	Toplam Vokseller (k)	büyüklik p-unc	büyüklik p-FWE	büyüklik p-FDR	İlişkili bölgeler	Voksel Büyüklüğü
<u>Kontrol>DEHB [1 -1]</u>							
<u>Tohum bölgesi (BA):</u>							
Anterior entorhinal korteks (BA 34R)	(+10 -44 +52)	80	0.0011	0.0450	0.0261	Atlas.Prekuneus Atlas.Postcentral girus (R PostCG)	69 11
Perirhinal korteks (BA 35L)	(+06 -58 -12)	114	0.0001	0.0052	0.0038	Serebellum crus1 (Atlas.R Cereb1) Serebellum crus2 (Atlas.R Cereb2) Serebellum 6 (Atlas.R Cereb6) Serebellum 8 (Atlas.R Cereb8) Etiketsiz	39 16 14 10 33
<u>Kontrol<DEHB [-1 1]</u>							
<u>Tohum bölgesi (BA):</u>							
<u>Birincil somatosensori korteks (BA 2R)</u>	(+04 -38 -30)	148	0.0001	0.0022	0.0026	Beyin sapı Serebellum 3 (Atlas. R Cereb3) Etiketsiz	124 9 15
<u>Superior temporal girus (BA 22R)</u>	(+06 -56 +28) (+02 +54 -10)	160 84	0.0000 0.0010	0.00101 0.0417	0.0010 0.0199	Singulat girus (Atlas.PC) Prekuneus korteks (Atlas.Prekuneus) Frontal pole (Atlas. L FP) Frontal medial korteks (Atlas.MedFC) Atlas.Etiketsiz	98 48 47 25 22
<u>Ventral posterior singulat korteks (BA 23L)</u>	(+58 -48 +32) (+02 -82 +24) (+12 -72 +20) (-40 -66 -18)	112 86 85 73	0.0002 0.0007 0.0008 0.0015	0.0077 0.0306 0.0324 0.0636	0.0168 0.0238 0.0238 0.0357	Angular Girus (Atlas. R AG) Kuneal korteks (Atlas. R Kuneal) Oksipital fusiform girus (Atlas. L OFusG) Prekuneus korteks (Atlas. Prekuneus) Intracalcarine korteks (Atlas. R ICC) Subramarjinal girus (Atlas. R pSMG) Serebellum 6 (Atlas. L Cereb6) Kuneal korteks (Atlas. L Kuneal) Etiketsiz	95 77 54 15 14 13 10 9 60

	(-44 +10 -02)	87	0.0004	0.0200	0.0199	Kuneal korteks (Atlas. R Kuneal)	41
	(+04 -72 +56)	85	0.0005	0.0225	0.0199	Prekuneus korteks (Atlas. Prekuneus)	40
<u>Anterior singulat korteks (BA 33R)</u>						Central opercular korteks (Atlas. L CO)	39
						Frontal operculum korteks (Atlas. L FO)	16
						Temporal pole (Atlas. L TP)	14
						Insular korteks (Atlas. L IC)	6
						Etiketsiz	10
<u>Parahipokampal korteks (BA 36R)</u>	(-58 -62 +20)	195	0.0000	0.0001	0.0002	Lateral oksipital korteks (Atlas. L sLOC)	88
						Angular girus (Atlas. L AG)	71
						Subramarjinal girus (Atlas. L pSMG)	19
						Middle temporal girus (Atlas. L toMTG)	12
<u>Somatosensori assosiasyon korteks (BA 5L)</u>	(+22 +10 -32)	87	0.0009	0.0365	0.0258	Temporal pole (Atlas. R TP)	48
						Etiketsiz	39
<u>Somatosensori assosiasyon korteks (BA 7R)</u>	(-40 +06 -36)	94	0.0007	0.02950	0.0385	Temporal pole (Atlas. L TP)	56
						Temporal fusiform korteks (Atlas. L aTFusC)	10
						Etiketsiz	28
<u>Dorsal frontal korteks (BA 8L)</u>	(-44 -62 -38)	106	0.0006	0.0210	0.0157	Serebellum Crus2 (Atlas. L Cereb2)	87
	(-40 +00 -32)	90	0.0012	0.0449	0.0170	Inferior temporal girus (Atlas. L aITG)	37
						Serebellum Crus1 (Atlas. L Cereb1)	17
						Etiketsiz	53
<u>Tohum bölgesi (Ağ):</u>							
<u>DMN (R LP)</u>	(+34 -44 +56)	100	0.0003	0.022460	0.0259	Superior parietal lobule (Atlas. R SPL)	99
<u>Sensorimotor (Superior)</u>	(+22 +12 -32)	91	0.0009	0.0361	0.0259	Temporal pole (Atlas. R TP)	39
						Etiketsiz	52
<u>Dorsal dikkat (R IPS)</u>	(+52 -68 +34)	145	0.0001	0.0030	0.0039	Lateral oksipital korteks (Atlas. R sLOC)	122
						Angular girus (Atlas. R AG)	22
<u>FrontoParietal (R LPFC)</u>	(-38 -82 -20)	107	0.0005	0.0178	0.0190	Oksipital fusiform girus (Atlas. L OFusG)	44
						Lateral oksipital korteks (Atlas. L iLOC)	21
						Serebellum Crus1 (Atlas. L Cereb1)	20
						Temporal oksipital fusiform (Atlas. L TOFusC)	15
<u>Sağ dil ağı (R pSTG)</u>	(+02 -12 +28)	90	0.0009	0.0339	0.0256	Singulat girus (Atlas. PC)	130
	(-06 -50 +22)	87	0.0010	0.0396	0.0256	Singulat girus (Atlas. AC)	31
						Etiketsiz	41

Tohum bölgesi (Rs.REL):

	(+60 -54 +12)	100	0.0004	0.0183	0.0329	Middle temporal girus (Atlas. R toMTG)	61
	(+00 -26 +64)	80	0.0013	0.0522	0.0476	Presentral girus (Atlas. R PreCG)	50
<u>Prekuneus</u>						Angular girus (Atlas. R AG)	21
						Presentral girus (Atlas. R PreCG)	15
						Etiketsiz	31
	(+38 -48 +44)	127	0.0001	0.0056	0.0076	Superior parietal lobule (Atlas. R SPL)	95
<u>Sağ inferior parietal lobule (RLP)</u>						Subramarjinal girus (Atlas. R pSMG)	8
						Angular girus (Atlas. R AG)	7
						Etiketsiz	16
	(+62 -40 +00)	138	0.0001	0.0034	0.0031	Middle temporal girus (Atlas. R toMTG)	45
<u>Medial prefrontal korteks (MPFC)</u>						Subramarjinal girus (Atlas. R pSMG)	41
						Superior temporal girus (Atlas. R pSTG)	16
						Middle temporal girus (Atlas. R pMTG)	8
						Etiketsiz	27

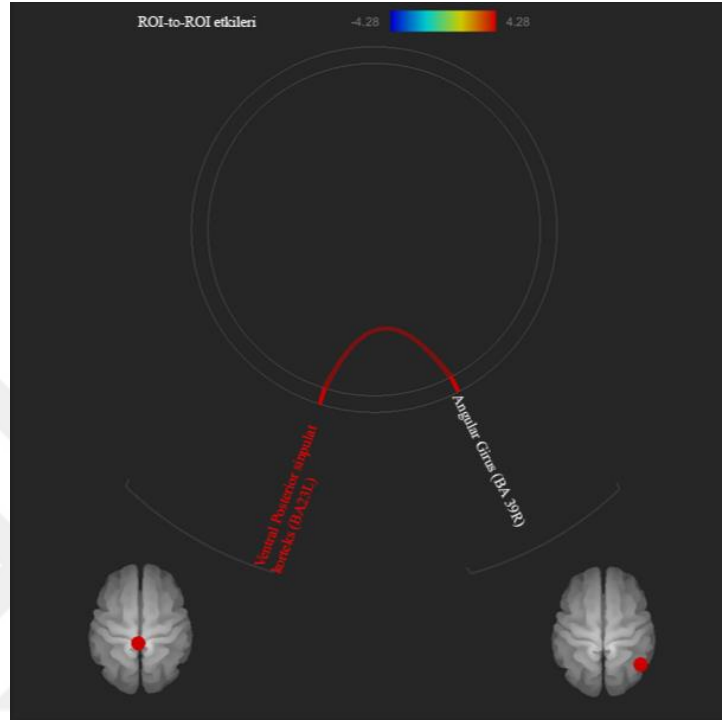
Tablo 4.6’da ilişkili bölgeler kısmında görüldüğü gibi CONN araç kutusu yeni sürümü ROI tanımlarının ek olarak MNI atlas, ağ olarak da yapılabildiğini mümkün kılmıştır.

Tanımlanmış tüm BA, atlas, rsREL ve ağlar sırasıyla tohum olarak seçilmesiyle gerçekleştirilen ROI-ROI analizinde elde edilen bağlantısallık sonuçları Tablo 4.7’de sunulmuştur. Kontrol>DEHB karşılaştırmasında sadece sol piriform korteks (BA 27L) tohum iken somatosensori assosiasyon bölgesi korelasyon göstermiştir. Piriform korteks fonksiyonel olarak koku alma ile ilgili bir beyin bölgesidir DEHB’de bu bölgeye ait farklılıklar bulunmuştur.

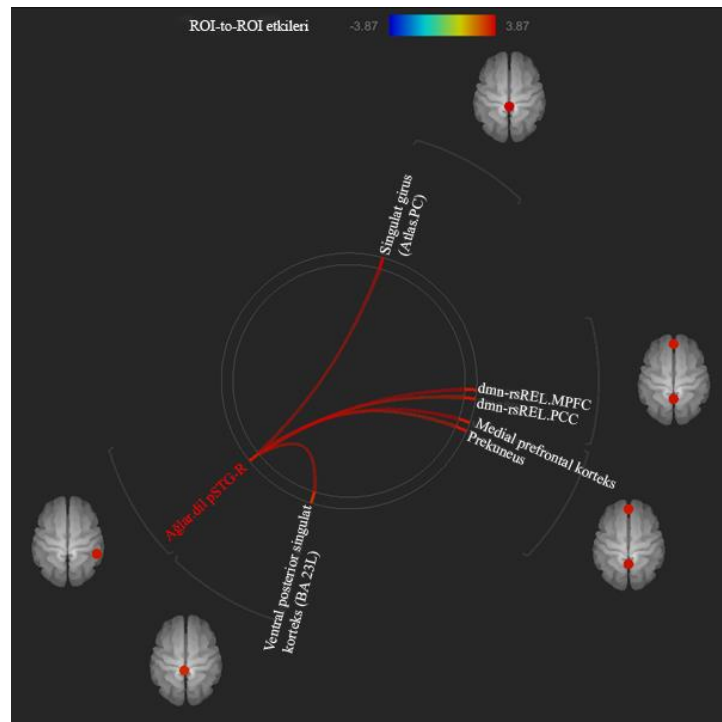
DEHB>kontrol karşılaştırmasında ise DMN’ye ait bölgeler, görsel alanlar, somatosensori alanlar, singulat bölgeleri ve dil ağında aktivasyon göstermiştir.

Kontrol>DEHB iken sol piriform korteks (BA 27L) tohum bölge iken ile sağ somatosensori assosiasyon korteks (BA 5R) ($t=4.27$, $p\text{-FDR}=0.0331$) ile bağlantısallık göstermiştir. DEHB>kontrol karşılaştırmasında, sağ superior temporal girus (BA 22R) tohum bölge iken rsREL prekuneus ve dmn-rsREL.PCC ($t=4.40$, $p\text{-FDR}=0.011$), rsREL.Medial prefrontal korteks ve dmn-rsREL.MPFC ($t=3.87$, $p\text{-FDR}=0.0274$), ağ.Defaultmode.MPFC ($t=3.64$, $p\text{-FDR}=0.0428$) ile bağlantısallık bulunmuştur. Sol ventral posterior singulat korteks (BA 23L) tohum bölge iken sağ angular girus (BA 39R) ($t=4.28$, 0.0321) ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ retrosplenial singulat korteks (BA 29R) tohum bölge iken sol frontoparietal ağ (LPFC) ($t=4.17$, 0.0445) ile bağlantısallık elde edilmiştir. (Şekil 4.14). Sol singulat korteks (BA 30L) tohum bölge iken sağ ventral posterior singulat korteks (BA 23R) ($t=4.0$, 0.0470) ve rsREL. sağ posterior superior temporal girus ($t=3.92$, 0.0470) ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ angular girus (BA 39R) tohum bölge iken sol ventral posterior singulat korteks (BA 23L) ($t=4.28$, 0.0321) ile bağlantısallık göstermiştir. rsREL PCC ve dmn-rsREL.PCC sırasıyla tohum bölge iken sağ superior temporal girus (BA 22R) ($t=4.40$, $p\text{-FDR}=0.0221$) ile bağlantısallık göstermiştir. Parietal operkulum korteks (Atlas. L PO) tohum bölge iken sağ kaudat ($t=4.68$, $p\text{-FDR}=0.0094$) ve sağ retrosplenial singulat korteks (BA 29R) (4.17 , $p\text{-FDR}=0.0445$) ile bağlantısallık göstermiştir. Sağ dil ağı (pSTG-R) tohum bölge iken rsREL medial prefrontal korteks ($t=3.87$, $p\text{-FDR}=0.0483$), dmn-rsREL.MPFC ($t=3.87$, $p\text{-FDR}=0.0483$), singulat girus (Atlas.PC) ($t=3.72$, 0.483), prekuneus ($t=3.67$, $p\text{-FDR}=0.0483$), sol ventral posterior singulat korteks (BA 23L)

($t=3.53$, $p\text{-FDR}=0.0483$) ve dmn-rsREL.PCC ($t=3.53$, $p\text{-FDR}=0.0483$) ile bağlantısallık göstermiştir (Şekil 4.15). İlgili ROI bölgelerine ait örnek sonuçlar aşağıda görülmektedir.



Şekil 4.14. 20K20D: DEHB>Kontrol, TB: Ventral posterior singulat korteks (BA 23L)



Şekil 4.15. 20K20D: DEHB>Kontrol, TB: Sağ dil ağı

Tablo 4.7. 20K20D: Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol ROI-ROI sonuçları

Tohum ROI	İlişkili ROI	Beta	T	p-unc	p-FDR
<u>Kontrol>DEHB</u>					
Piriform korteks (BA 27L)	Somatosensori assosiasyon korteks (BA 5R)	0.12	4.27	0.0001	0.0331
<u>DEHB>Kontrol</u>					
Superior temporal girus (BA 22R):	rsREL.Prekuneus	0.18	4.40	0.0001	0.0110
	dmn-rsREL.PCC	0.18	4.40	0.0001	0.0110
	rsREL.Medial prefrontal korteks	0.17	3.87	0.0004	0.0274
	dmn-rsREL.MPFC	0.17	3.87	0.0004	0.0274
	DMN.MPFC	0.16	3.64	0.0008	0.0428
Ventral posterior singulat korteks (BA 23L)	Angular girus (BA 39R)	0.16	4.28	0.0001	0.0321
Retrosplenial singulat korteks (BA 29R)	Ağlar. frontoparietal LPFC	0.12	4.17	0.0002	0.0445
Singulat korteks (BA 30L)	Ventral posterior singulat korteks (BA 23R)	0.13	4.00	0.0003	0.0470
	rsREL.Right posterior superior temporal girus	0.13	3.92	0.0004	0.0470
Angular girus (BA 39R)	Ventral posterior singulat korteks (BA 23L)	0.16	4.28	0.0001	0.0321
rsREL PCC	Superior temporal girus (BA 22R)	0.18	4.40	0.0001	0.0221
Parietal operkulum korteks (Atlas. L PO)	Kaudat (R)	0.13	4.68	0.0000	0.0094
Frontoparietal (LPFC-(L))	Retrosplenial singulat korteks (BA 29R)	0.12	4.17	0.0002	0.0445
	rsREL Medial prefrontal korteks	0.16	3.87	0.0004	0.0483
	dmn-rsREL.MPFC	0.16	3.87	0.0004	0.0483
	Singulat girus (Atlas.PC)	0.18	3.72	0.0006	0.0483
	Prekuneus	0.15	3.67	0.0007	0.0483
	Ventral posterior singulat korteks (BA 23L)	0.17	3.53	0.0011	0.0483
	Dmn-rsREL.PCC	0.17	3.53	0.0011	0.0483

Tez çalışmasında ayrıca tohum ve ROI analizlerin yapıldığı 20K20D DEHB ve Kontrol gruplarına ICA temelli analiz yapılarak dinlenme durumu ağlarında oluşan bağlantısallık farklılıkları incelenmiştir. Ön işleme aşaması gerçekleştirilen grup verilerinden bağımsız bileşenleri elde etmek için GIFT araç kutusu ile INFOMAX algoritması kullanılmıştır. Bileşenlerin kararlılığını sağlamak için ise 50 kez ICASSO iterasyonu çalıştırılmıştır. Bu bölümde grup içi ve gruplar arası bağımsız bileşen analiz gerçekleştirilerek dinlenme hali ağlarına ait elde edilen sonuçlar sunulmuştur. Ayrıca elde edilen ağlara ait güç spektral yoğunluğu ve fonksiyonel ağ bağlantısallık korelasyonları elde edilmiştir.

ICA uygulanarak hesaplanan 30 IC'dan elde edilen ve dinlenme durum ağlarını temsil eden 13 IC ve toplamda 9 ağ bulunmuştur. Tek örneklem t-test haritaları Şekil 4.16'da verildiği gibi Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) beyin şablonunun üzerine yerleştirilen kişiler ve paradigmaların uzaysal modelini göstermektedir.

-Varsayılan mod ağı 21. bağımsız bileşen (IC-21), ile bulunan MPFC, PCC- bilateral IPL'den oluşmaktadır.

-Görsel ağ (IC-14, IC-18, IC-20) çoğunlukla oksipital girus, kuneus ve lingual girus bölgelerinin dahil olduğu bilateral oksipital lobu içermektedir.

-Bazal ganglion ağı (IC-11) esas olarak lateral ventrikül, kaudat, ekstra nükleer, talamus, sub-giral ve deklive bölgelerini içermektedir.

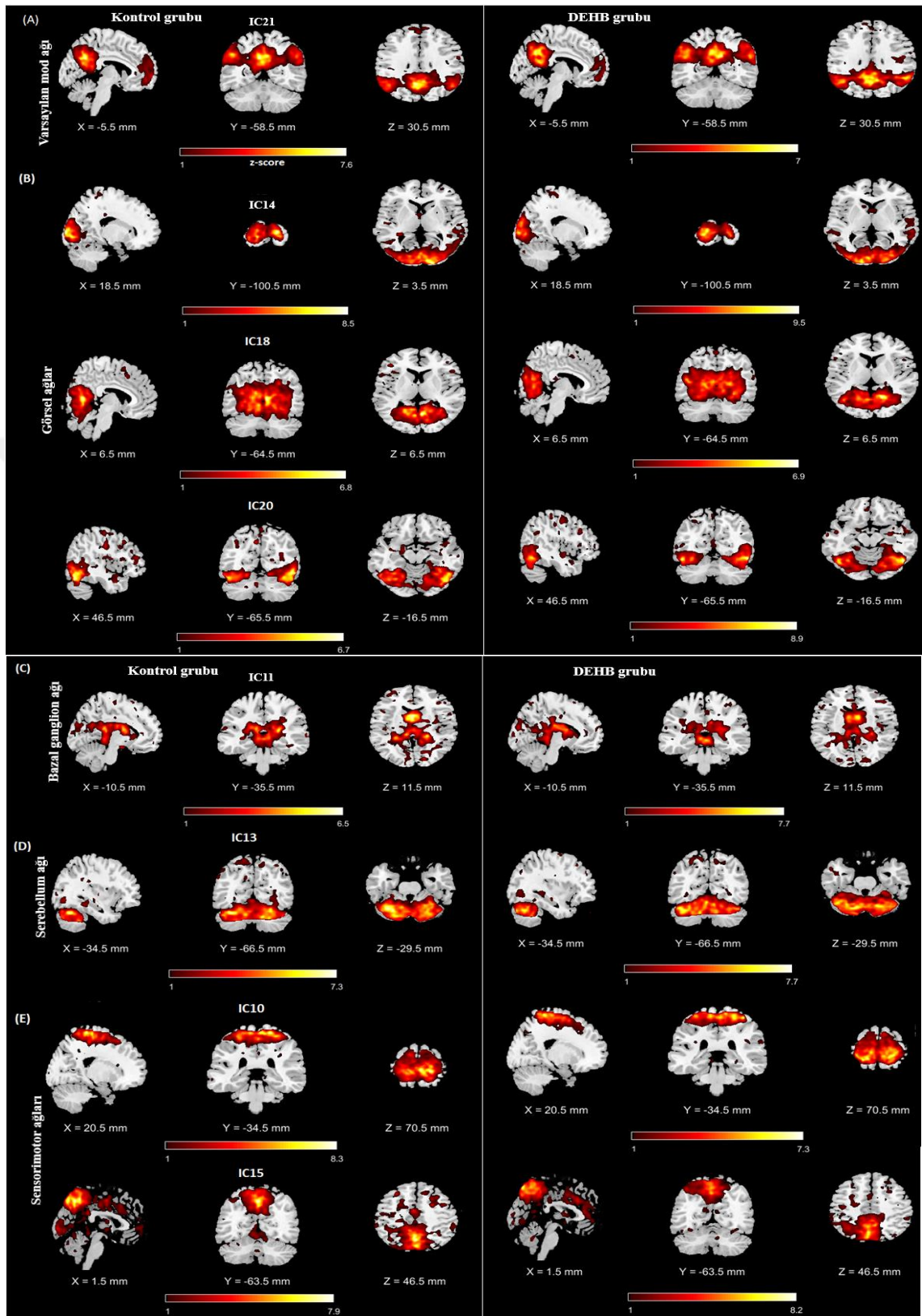
-Serebellum ağı (IC-13) serebellumu kapsamaktadır.

-Sensorimotor ağı (IC-10, IC-15) bilateral pre and postcentral girus ve tamamlayıcı motor alanları içermektedir.

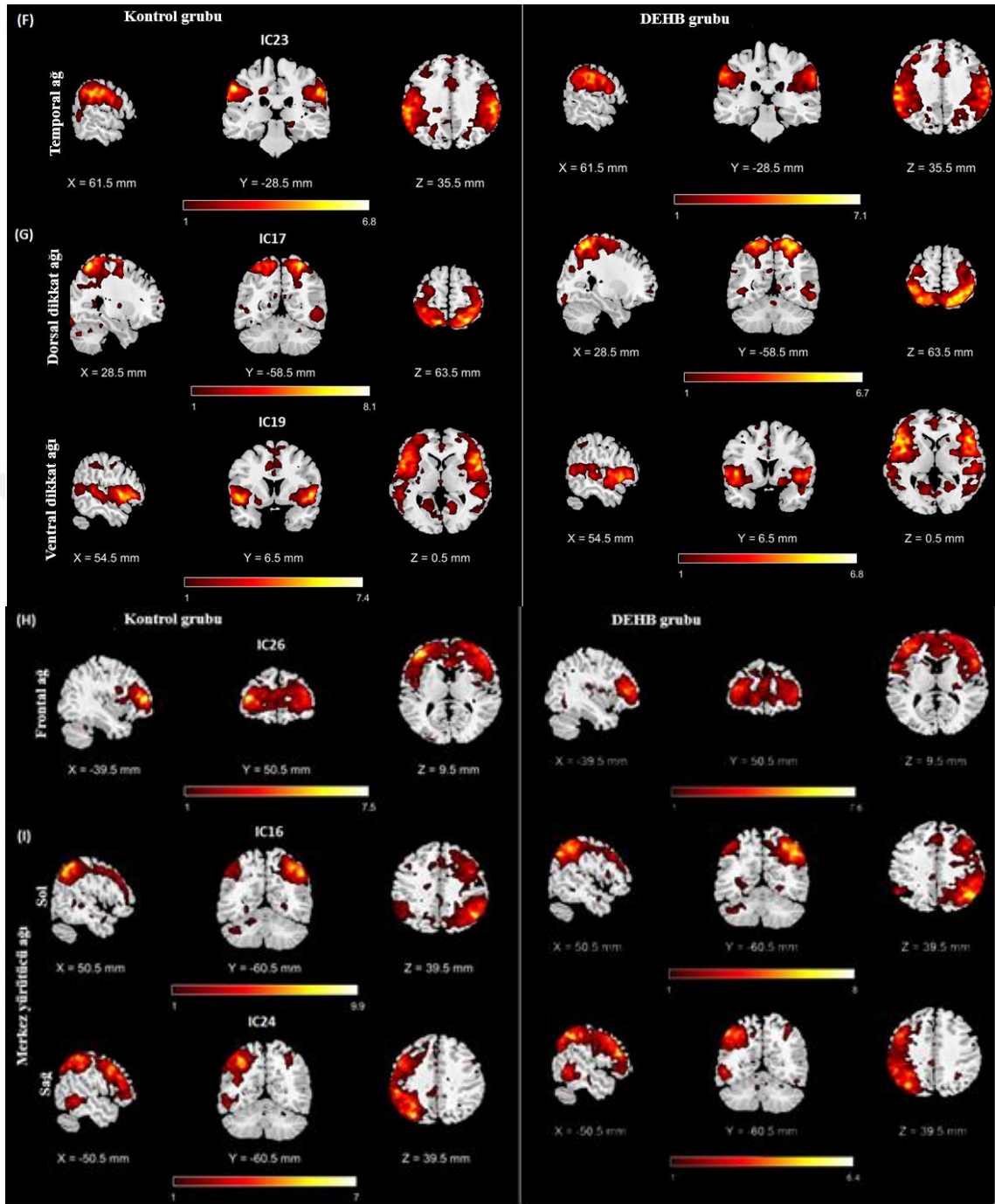
Dorsal frontoparietal dikkat ağı (IC-17) ve ventral frontoparietal dikkat ağı (IC-19) olarak adlandırılan iki dikkat mekanizması farklı nöral bileşenlere karşılık gelmektedir.

Frontal ağı (IC-26) bilateral middle frontal girus, bilateral inferior frontal girus, superior frontal girus ve medial frontal girustan oluşmaktadır.

Merkez yürütücü kontrol (sağ (IC-24) ve sol (IC-16)) ağı, inferior parietal lob ve superior parietal lobları içeren posterior parietal korteksten oluşmaktadır. Dinlenme durum ağları görsel olarak Şekil 4.16'da ($|z| \geq 1.0$) seçilerek sunulmuştur.



Şekil 4.16. 20K20D: Grup ICA dinlenme durumu ağları (A) Varsayılan mod ağı (B) Görsel ağlar, (C) Bazal ganglion ağı, (D) Serebellum ağı (E) Sensorimotor ağları (F) Temporal ağ, (G) Dikkat ağları, (H) Frontal ağ, (I) Merkezi yürütücü ağları



Şekil 4.16. 20K20D: Grup ICA dinlenme durumu ağları (A) Varsayılan mod ağ (B) Görsel ağlar, (C) Bazal ganglion ağ, (D) Serebellum ağ (E) Sensorimotor ağları (F) Temporal ağ, (G) Dikkat ağları, (H) Frontal ağ, (I) Merkezi yürütücü ağları (devamı)

Grup haritaları z-değerine göre ve eşik değeri 1'in üzerinde olan vokseller şeklinde görüntülenmiştir.

Şekil 4.17'de verilen RSN'ler ise kontrol ve DEHB grubu arasında iki örneklem t-testi ile karşılaştırılmıştır. Tüm ağlar için $z > 3$ skoruna göre en büyük farkın olduğu bilateral beyin bölgeleri, stereotaksik koordinatları ve z skorları Tablo 4.8'de verilmiştir.

Tablo 4.8. 20K20D: Grup karşılaştırmaları arasındaki dinlenme durum ağ farklılıkları (Kontrol>DEHB ve DEHB>Kontrol)

Bölge	Broadmann Alan	L/R hacim (cc)	L/R rastgele etkileri: max z değeri (x, y, z)
Varsayılan mod ağı: IC-21			
Kontrol>DEHB			
Middle temporal girus	21	0.1/0.2	3.5 (-65, -22, -7)/4.6 (63, -16, -8)
Postcentral girus	3	0.0/0.3	ns/4.2 (53, -19, 41)
Extra-nuclear	*	0.0/0.2	ns/4.0 (16, 5, 13)
Sub-gyral	6, 40	0.1/0.3	3.5 (-32, -38, 7)/3.9 (38, -43, 4)
Prekuneus	7	0.0/0.2	ns/3.7 (4, -56, 40)
DEHB>Kontrol			
Subramarjinal girus	40	0.0/0.3	ns/4.5 (38, -49, 30)
Superior temporal girus	*	0.0/0.2	ns/3.8 (44, -50, 19)
Sub-gyral	*	0.1/0.5	3.6 (-36, -19, 40)/3.6 (24, -10, 37)
Lentiform nukleus	*	0.2/0.0	3.2 (-16, -4, 6)/ns
Görsel ağ: IC-14			
Kontrol>DEHB			
Superior frontal girus	6	0.2/0.0	3.9 (-18, 11, 64)/ns
Sub-gyral	*	0.3/0.1	3.7 (-30, -39, 2)/3.6 (22, -14, 39)
Extra-nuclear	*	0.2/0.0	3.5 (-30, 2, -8)/ns
Prekuneus	7, 19	0.0/0.3	ns/3.4 (14, -67, 49)
DEHB>Kontrol			
Middle oksipital girus	18	0.3/0.3	4.4 (-32, -85, 4)/4.0 (26, -83, 17)
Lingual girus	*	0.2/0.0	4.1 (-14, -72, 4)/ns
Görsel ağ: IC-18			
Kontrol>DEHB			
Lingual girus	17	0.0/0.3	ns/5.2 (20, -86, -1)
Sub-gyral	*	0.4/0.1	4.1 (-44, -43, 2)/4.2 (14, 23, 39)
Medial frontal girus	8, 10	0.0/0.2	ns/3.8 (18, 50, -4)
Posterior singulat	23, 30	0.0/0.2	ns/3.8 (6, -50, 17)
Extra-nuclear	*	0.3/0.0	3.6 (-8, -32, 13)/ns
Superior temporal girus	42	0.2/0.0	3.3 (-51, -36, 15)/ns
DEHB>Kontrol			
Sub-gyral	*	0.4/0.2	4.1 (-20, -40, 57)/3.8 (30, 37, -2)
Middle oksipital girus	18	0.3/0.0	4.0 (-42, -68, 7)/ns
Extra-nuclear	*	0.0/0.2	ns/3.5 (8, -12, 23)
Görsel ağ: IC-20			
Kontrol>DEHB			
Presentral girus	*	0.0/0.2	ns/3.4 (63, -3, 22)
DEHB>Kontrol			
Superior temporal girus	*	0.0/0.2	ns/4.6 (69, -15, 8)
Middle frontal girus	10, 11	0.2/0.0	4.3 (-40, 51, 12)/ns
Lingual girus	18	0.2/0.0	3.7 (-20, -82, -8)/ns

Basal ganglion ağ: IC-11**Kontrol>DEHB**

Medial frontal girus	6, 11, 25	0.1/0.2	4.5 (-10, -10, 63)/4.4 (8, -14, 63)
Extra-nuclear	*	0.0/0.2	ns/3.5 (16, -48, 15)

DEHB>Kontrol

*	*	0.3/0.1	4.6 (-18, -52, -28)/3.5 (2, -9, 15)
Middle temporal girus	21, 39	0.4/0.0	4.1 (-48, -71, 26)/ns
Culmen	*	0.2/0.1	4.0 (-26, -50, -23)/3.2 (4, -51, -3)
Extra-Nuclear	*	0.0/0.2	ns/3.8 (28, -24, -6)

Serebellum ağ: IC-13**Kontrol>DEHB**

-

DEHB>Kontrol

Sub-gyral	*	0.1/0.2	3.0 (-34, 15, 20)/4.4 (34, -49, 37)
Subramarjinal girus	40	0.0/0.2	ns/3.8 (38, -49, 37)

Sensorimotor ağ: IC-10**Kontrol>DEHB**

Superior temporal girus	22, 38, 42	0.3/0.1	4.8 (-46, 13, -7)/4.0 (55, 3, -9)
Middle temporal girus	*	0.0/0.2	ns/3.7 (36, -67, 18)
Middle occipital girus	18	0.2/0.0	3.6 (-24, -85, 19)/ns

DEHB>Kontrol

Middle temporal girus	39	0.2/0.0	3.5 (-59, -20, -11)/ns
Sub-gyral	*	0.3/0.1	3.5 (-28, 35, 0)/3.5 (24, -88, -2)
Presentral girus	4, 6	0.0/0.2	ns/3.4 (65, -12, 34)

Sensorimotor ağ: IC-15**Kontrol>DEHB**

Middle temporal girus	*	0.4/0.1	4.2 (-36, -71, 24)/3.4 (42, -73, 18)
Inferior frontal girus	10, 46	0.0/0.4	ns/3.8 (44, 49, 1)
Presentral girus	*	0.2/0.0	3.5 (-48, -8, 39)/ns
Middle frontal girus	10	0.0/0.2	ns/3.2 (30, 10, 38)

DEHB>Kontrol

Anterior singulat	32	0.2/0.0	4.8 (-4, 34, 20)/ns
Medial frontal girus	25	0.2/0.0	3.9 (-6, 25, -15)/ns
Middle frontal girus	*	0.2/0.1	3.5 (-50, 44, -4)/3.3 (51, 32, 22)

Temporal ağ: IC-23**Kontrol>DEHB**

Prekuneus	31	0.3/0.0	4.6 (-26, -64, 38)/ns
Sub-gyral	40	0.2/0.0	4.4 (-22, -40, 54)/ns
Middle temporal girus	21	0.3/0.1	3.2 (-59, -58, 12)/3.8 (65, -34, -10)
Superior temporal girus	22	0.1/0.2	3.6 (-59, -54, 12)/3.7 (53, 9, -7)
Lingual girus	18	0.3/0.0	3.6 (-12, -84, -11)/ns
Presentral girus	6	0.4/0.0	3.6 (-48, -6, 41)/ns
Superior frontal girus	*	0.0/0.2	ns/3.5 (22, -10, 67)

DEHB>Kontrol

Extra-nuclear	*	0.3/0.1	4.9 (-4, 6, -4)/3.5 (14, -6, 2)
Superior frontal girus	10	0.3/0.1	3.8 (-20, 63, 8)/3.0 (6, 10, 53)
Sub-gyral	*	0.2/0.2	3.4 (-18, 29, -3)/3.6 (30, -19, 47)
Prekuneus	7, 31	0.1/0.2	3.2 (-10, -62, 40)/3.5 (10, -57, 27)
Culmen	*	0.2/0.0	3.2 (-24, -36, -20)/ns

Dorsal dikkat ağı: IC-17**Kontrol>DEHB**

Angular girus	*	0.0/0.2	ns/4.3 (50, -66, 36)
Sub-gyral	*	0.3/0.1	4.3 (-18, 19, -13)/3.0 (46, -26, -7)
Extra-nuclear	*	0.1/0.2	3.3 (-14, -36, 9)/4.1 (20, -38, 9)
Inferior frontal girus	47	0.3/0.1	4.0 (-48, 43, 5)/3.1 (46, 3, 22)

DEHB>Kontrol

-

Ventral dikkat ağı: IC-19**Kontrol>DEHB**

Middle frontal girus	47	0.3/0.0	3.6 (-46, 40, -9)/ns
Superior temporal girus	22	0.0/0.2	ns/3.6 (55, -39, 6)
Sub-gyral	*	0.0/0.2	ns/3.4 (22, -2, 46)

DEHB>Kontrol

Middle frontal girus	46	0.0/0.2	ns/4.0 (50, 27, 35)
Parahippocampal girus	*	0.3/0.0	3.9 (-30, -22, -14)/ns
Superior temporal girus	22, 38, 41	0.1/0.2	3.7 (-57, -12, 1)/3.4 (50, 7, -21)
Presentral girus	4	0.2/0.1	3.2 (-50, -8, 37)/3.5 (50, -7, 24)

Frontal ağı: IC-26**Kontrol>DEHB**

Sub-gyral	*	0.5/0.3	3.9 (-44, -35, -2)/3.8 (20, -11, 48)
-----------	---	---------	--------------------------------------

DEHB>Kontrol

Inferior frontal girus	*	0.1/0.2	3.0 (-36, 25, -15)/3.8 (40, 19, -8)
Singulat girus	24, 32	0.3/0.1	3.8 (-2, -4, 44)/3.7 (8, -12, 39)
Kaudat	*	0.2/0.0	3.7 (-14, 16, 8)/ns
Presentral girus	*	0.2/0.1	3.6 (-57, -6, 37)/3.5 (50, -10, 35)
Sub-gyral	*	0.2/0.1	3.6 (-40, -62, -2)/3.0 (32, 11, 33)
Lingual girus	*	0.2/0.0	3.4 (-12, -89, -2)/ns

Sol merkez yürütücü ağı: IC-16**Kontrol>DEHB**

Middle frontal girus	6, 8	0.0/0.3	ns/4.9 (24, 37, 35)
Sub-gyral	*	0.1/0.4	3.4 (-18, 26, 23)/4.3 (18, 25, 39)
Inferior frontal girus	10, 45	0.1/0.3	3.4 (-50, 18, 3)/4.1 (42, 39, 7)
Superior frontal girus	9	0.0/0.4	ns/3.7 (24, 40, 33)
Superior temporal girus	22	0.0/0.2	ns/3.5 (61, -25, 0)
Prekuneus	*	0.2/0.1	3.4 (-8, -66, 42)/3.1 (28, -70, 40)

DEHB>Kontrol

Prekuneus	*	0.0/0.2	ns/5.2 (28, -48, 50)
Inferior parietal lobule	40	0.0/0.3	ns/4.5 (51, -32, 26)
Sub-gyral	*	0.2/0.3	3.9 (-20, -3, 57)/3.6 (36, 32, 17)
Extra-nuclear	*	0.0/0.2	ns/3.7 (26, 18, 16)

Sağ merkez yürütücü ağı: IC-24**Kontrol>DEHB**

Superior parietal lobule	7	0.1/0.1	4.0 (-32, -58, 49)/3.0 (30, -56, 51)
Sub-gyral	*	0.2/0.1	4.0 (-28, 36, 20)/3.2 (30, -7, -23)
Superior frontal girus	*	0.1/0.2	3.2 (-28, 62, -1)/3.9 (22, 48, -6)
Prekuneus	*	0.1/0.2	3.5 (-34, -72, 37)/3.8 (12, -49, 37)
Inferior frontal girus	9, 46	0.1/0.1	3.0 (-61, 7, 22)/3.7 (53, 37, 11)
Singulat girus	24	0.1/0.1	3.4 (-12, 4, 37)/3.2 (2, 17, 30)
Inferior parietal lobule	40	0.2/0.0	3.1 (-53, -39, 39)/ns

DEHB>Kontrol

Inferior parietal lobule	40	0.0/0.3	ns/4.0 (38, -46, 45)
Sub-gyral	8	0.1/0.1	3.2 (-22, -71, 24)/3.9 (24, 0, 42)
Inferior frontal girus	47	0.1/0.1	3.8 (-30, 21, -4)/3.3 (26, 19, -16)
Medial frontal girus	10	0.0/0.2	ns/3.7 (8, 49, 12)
Presentral girus	*	0.2/0.0	3.3 (-24, -16, 63)/ns
Superior temporal girus	39	0.1/0.1	3.2 (-55, -11, 6)/3.2 (61, -13, 8)

*Eşik değerinin üzerindeki vokseller MNI'dan Talairach koordinatlarına dönüştürülmüştür ve Sağ (R) ve sol (L) hemisferler için anatomik ve fonksiyonel etiketleri sağlamak için veritabanına girilmiştir. Her alandaki aktif vokselle hacmi kübik santimetre (cubic centimeter-cc) olarak belirtilir. Anlamli değil (not significant-ns)

Varsayılan mod ağında gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında kontrol>DEHB karşılaştırmasında bilateral middle temporal girusta DEHB>kontrol iken subramarjinal girusta da daha yüksek bağlantısallık elde edilmiştir. Her iki karşılaştırmada da sağ hemisferde sol hemisfere göre daha baskın aktivasyon görülmüştür.

Üç bağımsız bileşenin temsil ettiği görsel ağlar gruplararası karşılaştırıldığında kontrol>DEHB iken sol superior frontal girus, sağ lingual girus ve sağ paracentral lobülde, DEHB>kontrol iken sağ sub-giral, middle oksipital girus ve superior temporal girusta daha yüksek bağlantısallık elde edilmiştir.

Bazal ganglion ağında gruplar birbirleriyle karşılaştırıldığında kontrol>DEHB iken bilateral medial frontal girusta, DEHB>kontrol iken sağ middle temporal girusta daha yüksek bağlantısallık görülmüştür. Serebellum ağı için DEHB>kontrol iken bilateral sub-giralde daha yüksek bağlantısallık görülmüştür.

İki bağımsız bileşenin temsil ettiği sensorimotor ağlar gruplararası karşılaştırıldığında kontrol>DEHB iken bilateral superior temporal girus ve middle temporal girusta, DEHB>kontrol iken sol middle temporal girus ve sol anterior singulatta daha yüksek bağlantısallık görülmüştür. Ayrıca, sol hemisferde her iki karşılaştırmada da sağa göre daha baskın aktivasyon bulunmuştur.

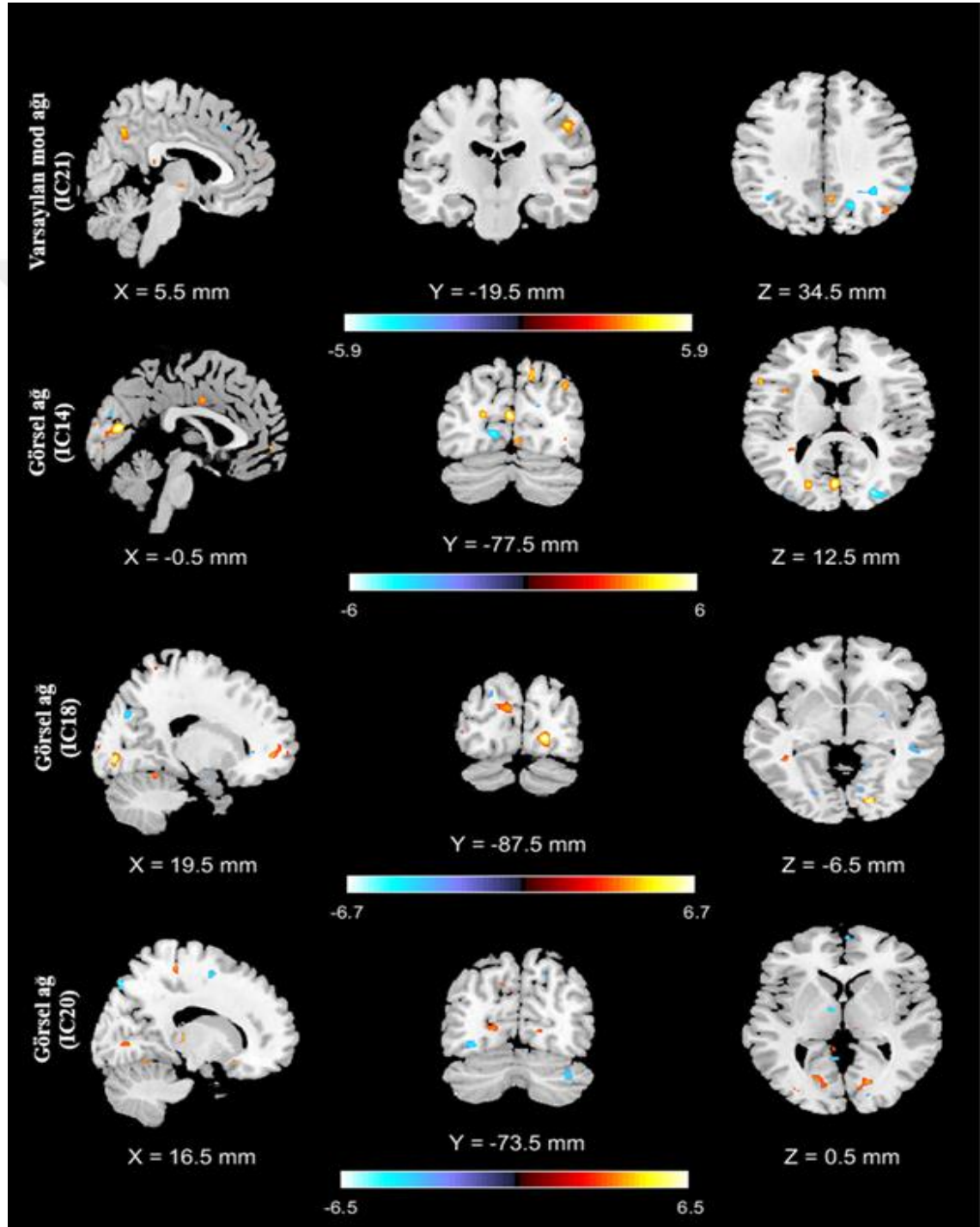
Temporal ağda kontrol>DEHB iken sol prekuneusta, DEHB>kontrol iken bilateral extra-nuclearda yüksek bağlantısallık görülmüştür. Yine her iki kıyaslamada sağ hemisfere göre solda daha baskın aktivasyon görülmüştür.

Dorsal ve ventral dikkat ağlarında kontrol>DEHB iken sağ angular girus ve sol middle frontal girus, DEHB>kontrol iken ventral dikkat ağında sağ middle frontal girus ve sol parahipokampal girusta yüksek bağlantısallık elde edilmiştir.

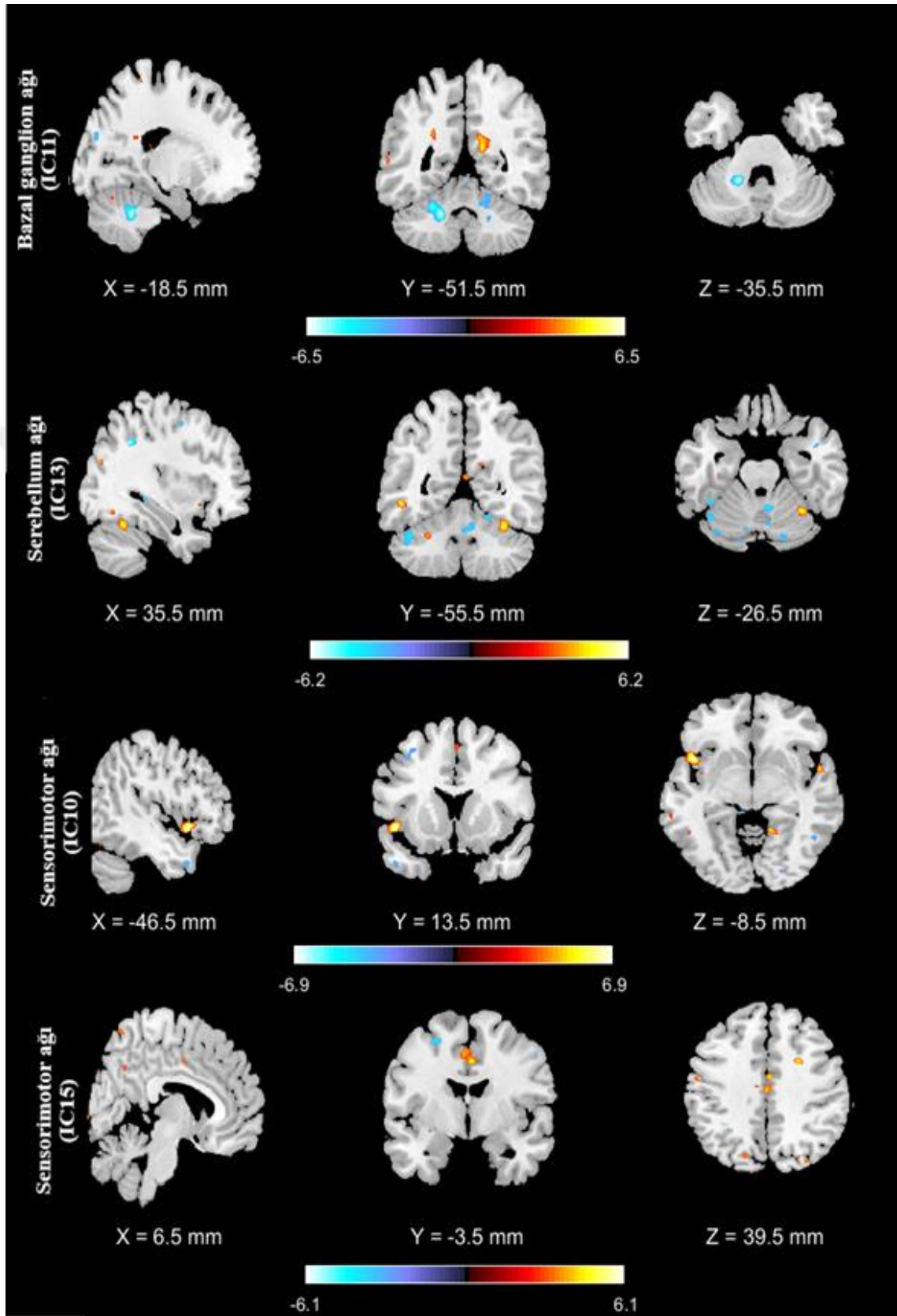
Frontal ağda kontrol>DEHB iken bilateral sub-giralde, DEHB>kontrol iken bilateral inferior frontal girus, singulat girus ve kaudatta yüksek bağlantısallık görülmüştür.

Sağ merkez yürütücü ağında kontrol>DEHB iken sağ middle frontal girusta, DEHB>kontrol iken ağ prekuneusta yüksek bağlantısallık görülmüştür.

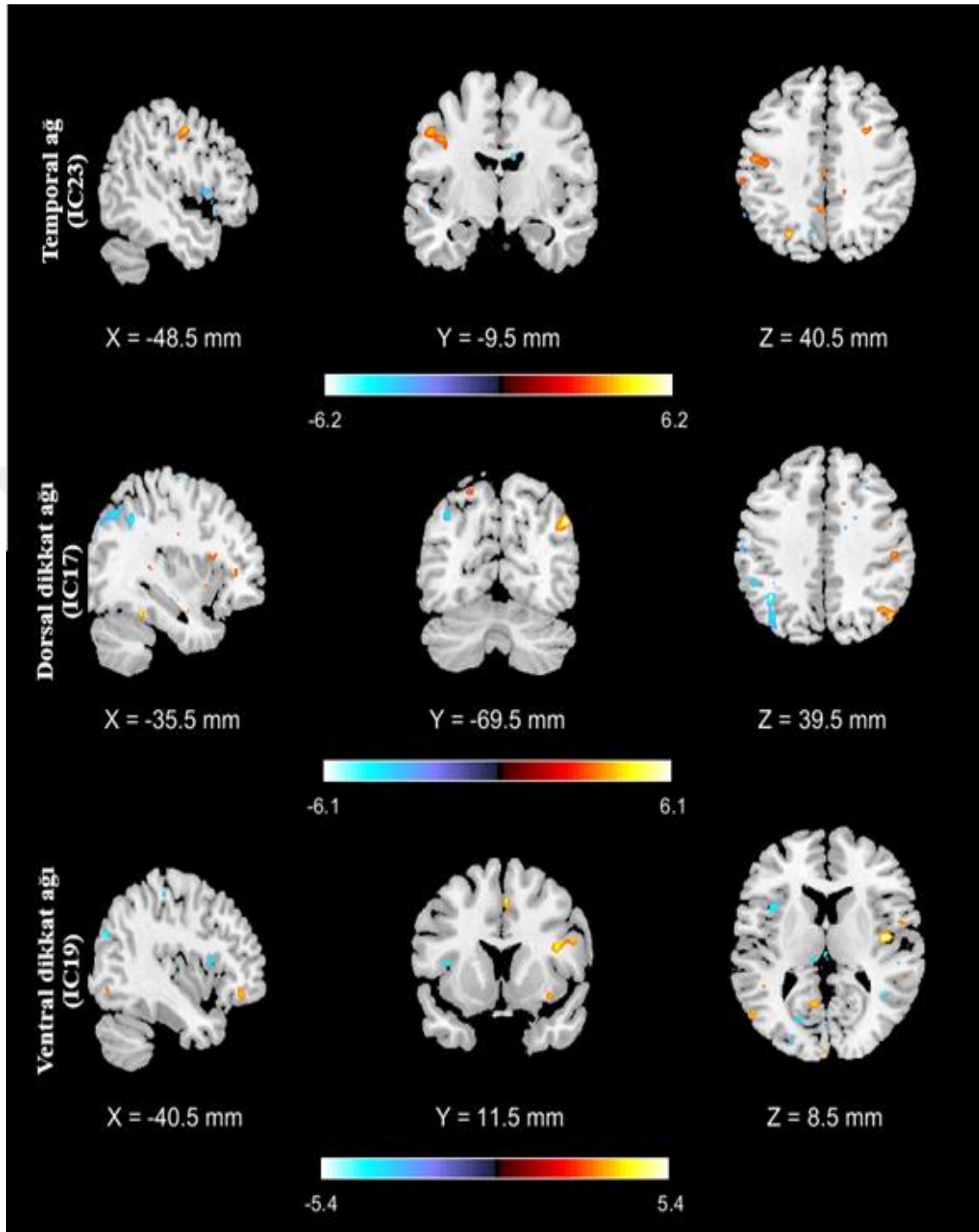
Sol merkez yürütücü ağında kontrol>DEHB iken bilateral superior parietal lobda, DEHB>kontrol iken sağ inferior parietal lobda yüksek bağlantısallık görülmüştür.



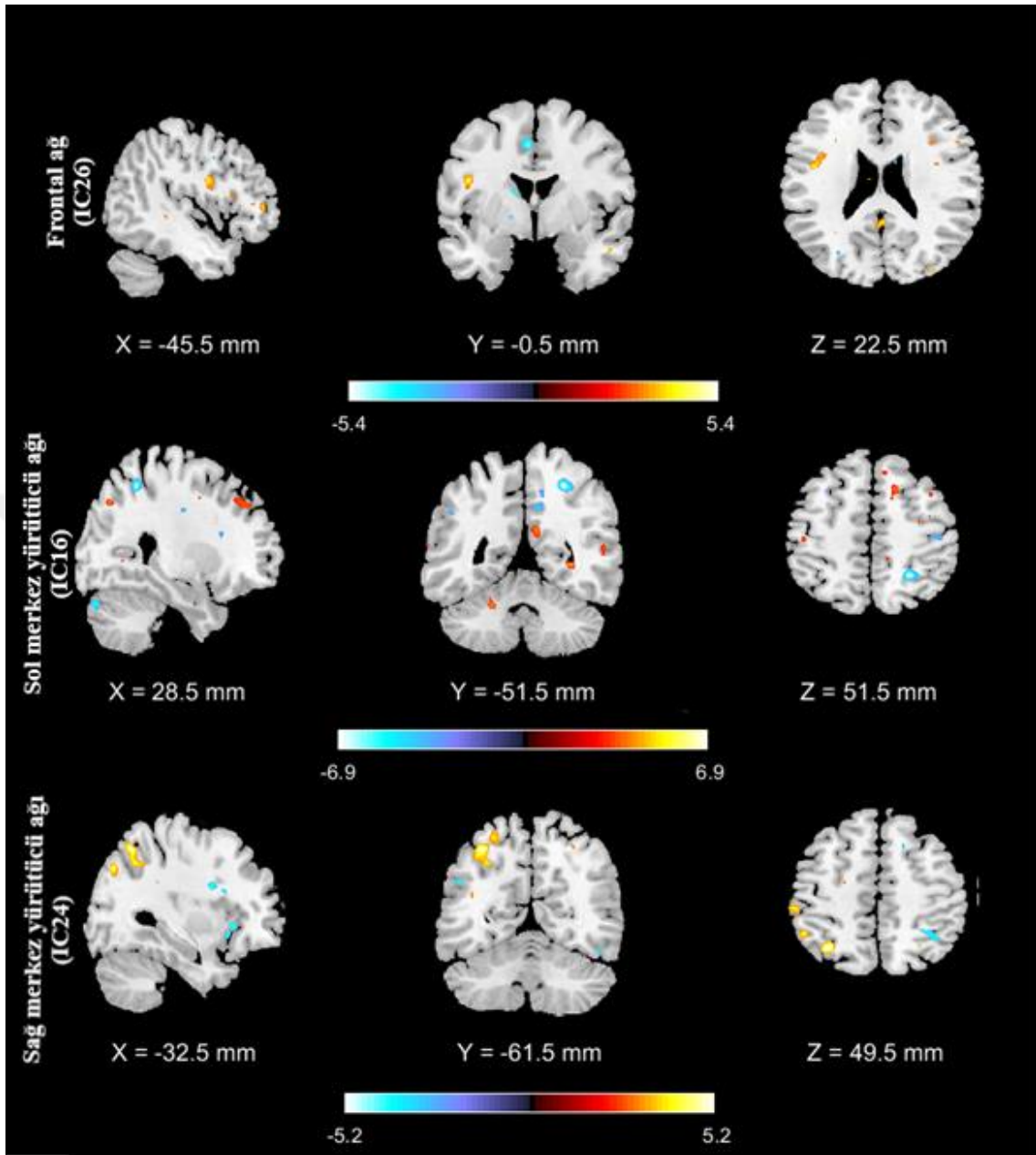
Şekil 4.17. 20K20D: Kontrol ve DEHB grupları arasında dinlenme durum ağlarında bağlantısallık farklılıkları. Mavi renk: DEHB grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler, Sarı: Kontrol grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler.



Şekil 4.17. 20K20D: Kontrol ve DEHB grupları arasında dinlenme durum ağlarında bağlantısallık farklılıkları. Mavi renk: DEHB grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler, Sarı: Kontrol grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler (devamı)



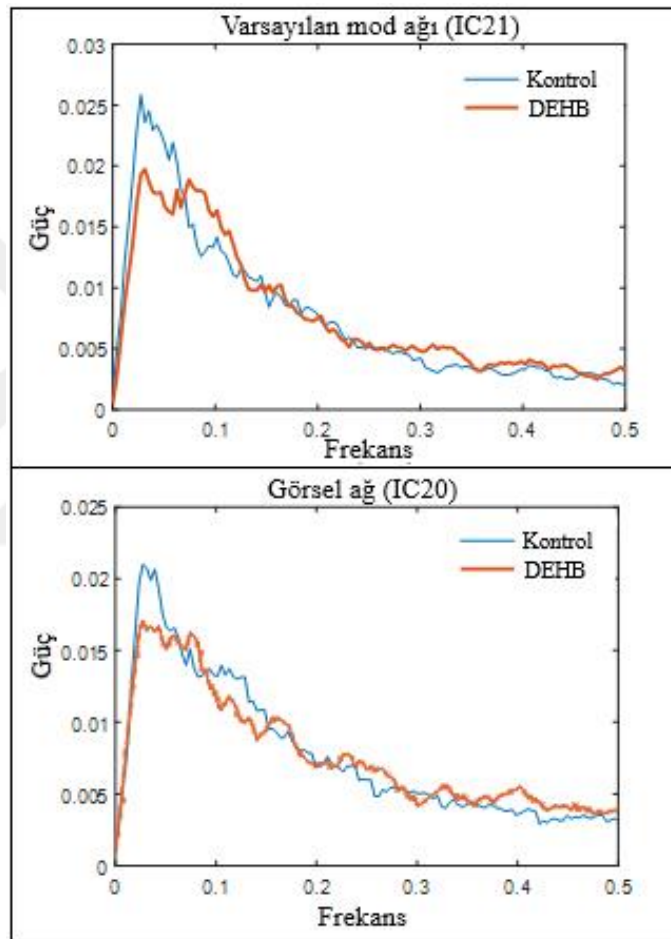
Şekil 4.17. 20K20D: Kontrol ve DEHB grupları arasında dinlenim durum ağlarında bağlantısallık farklılıkları. Mavi renk: DEHB grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler, Sarı: Kontrol grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler (devamı)



Şekil 4.17. 20K20D: Kontrol ve DEHB grupları arasında dinlenim durum ağlarında bağlantısallık farklılıkları Mavi renk: DEHB grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler, Sarı: Kontrol grubunun daha fazla aktivasyon gösterdiği bölgeler (devamı)

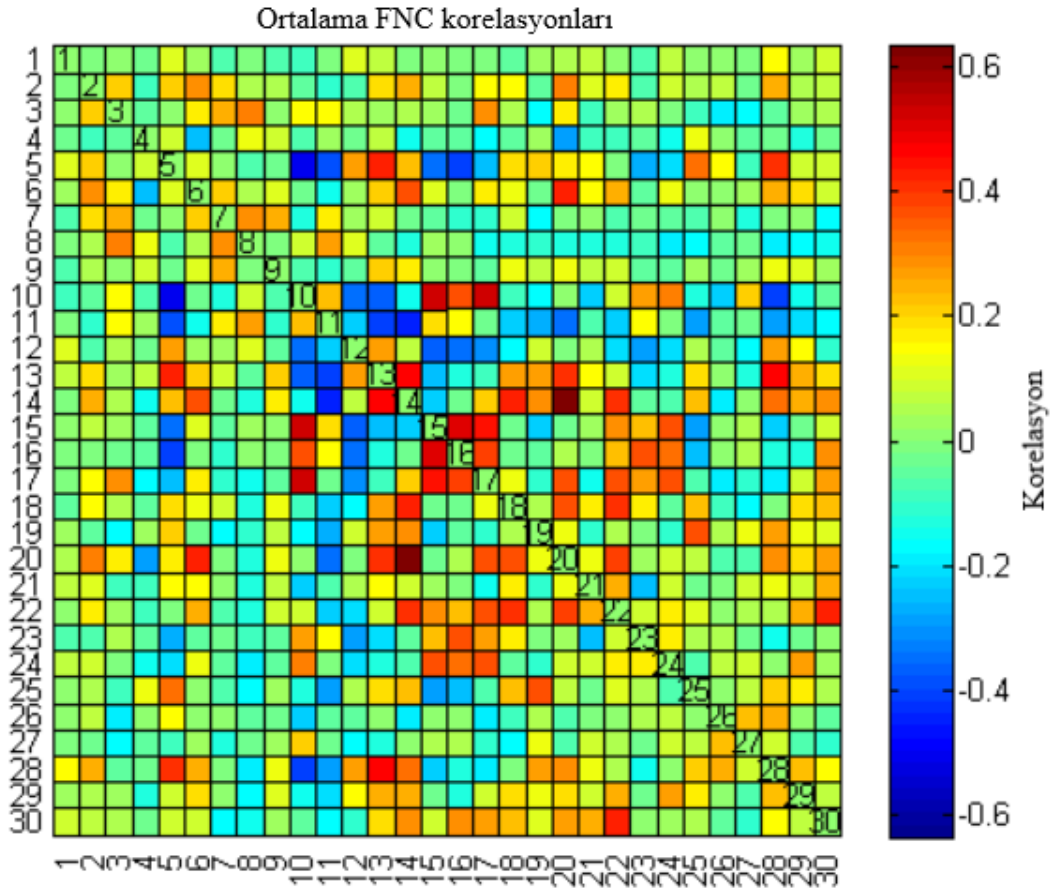
İlgilendiğimiz bağımsız bileşenler için (IC: 21, 14, 18, 20, 11, 13, 10, 15, 23, 17, 19, 26, 16, 24) frekans domenlerini analiz edip farklı frekanslarda sinyal gücü hesaplanmıştır. Bunun için GIFT'i kullanarak her gruptaki bağımsız bileşenler (IC'ler) ile ilişkili zaman serileri zaman domeninden frekans domenine dönüştürülmüştür. Her grubun ilgili IC'lerinin zaman serilerinin PSD'si hesaplanarak zaman serilerinin frekans dağılımları

değerlendirilmiştir. Gruplar arası analiz aracılığıyla zaman serisinin ortalama güç spektrumu oluşturulmuştur. Her bağımsız bileşen için DEHB ile kontrol arasındaki spektrum karşılaştırması hesaplanmıştır. Örnek olarak IC21-DMN ve IC20-görsel ağ için elde edilen ortalama güç spektrum grafikleri Şekil 4.18’de sunulmuştur. Bu iki ağda olduğu gibi tüm IC’lara ait elde edilen diğer ağlar için de PSD’leri arasında itatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır.



Şekil 4.18. 20K20D: DMN ve görsel ağa ait güç spektral yoğunluğu

İki bağımsız bileşen arasındaki fonksiyonel ağ bağlantısallık (Functional Network Connectivity-FNC) korelasyon haritası tüm 20K20D veri grubunu içerecek şekilde zaman serileri arasındaki korelasyon Şekil 4.19 ile sunulmuştur. DEHB ve kontrol grupları için ayrı ayrı her bir 30 bağımsız bileşen çifti arasında bir korelasyon matrisi hesaplanmıştır. RSN olarak tanımlanan 13 bileşene ait FNC korelasyon matrisinin sayısal değerleri her iki grup için de değerlendirilmiş olup Tablo 4.9 ve Tablo 4.10’da sunulmuştur.



Şekil 4.19. 20K20D: FNC korelasyon haritası

Kontrol ve DEHB gruplarına ait aynı RSN'leri oluşturan IC'ler öncelikle kendi içinde en yüksek korelasyona sahiptir. Daha sonra Kontrol ve DEHB grupları için her IC'nin gösterdiği en yüksek pozitif ve en yüksek negatif korelasyona sahip olan IC'ler Tablo 4.11'de ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.9. 20K20D: Kontrol grubu için ortalama FNC korelasyon değerleri

IC 21														
IC 14	0.0379													
IC 18	0.1082	0.5135												
IC 20	0.1163	0.7957	0.3951											
IC 11	-0.0689	-0.5327	-0.2562	-0.3875										
IC 13	0.1060	0.4779	0.2233	0.3493	-0.4411									
IC 10	-0.2109	-0.0700	-0.0372	0.0465	0.2056	-0.3581								
IC 15	0.0547	-0.2284	-0.0629	0.0382	0.2494	-0.2083	0.5676							
IC 23	-0.3066	0.0021	0.1335	0.0864	0.2006	-0.2137	0.3432	0.1832						
IC 17	-0.1964	0.2621	0.1056	0.4985	-0.0638	-0.0692	0.6132	0.4685	0.3383					
IC 19	-0.1739	0.3328	0.1049	0.1394	-0.4043	0.2773	-0.0779	-0.1689	0.0306	-0.0487				
IC 26	0.0292	-0.1524	-0.0501	0.0105	-0.0463	0.0864	-0.2356	-0.0236	0.0458	-0.1611	0.1279			
IC 16	-0.0833	-0.0305	-0.0598	0.0590	0.2139	-0.1437	0.4139	0.5980	0.4336	0.3978	-0.0368	0.0411		
IC 24	0.1301	0.0411	-0.0037	0.1995	0.0007	-0.1038	0.3378	0.3541	0.3085	0.4420	-0.0108	0.0789	0.3543	
	21	14	18	20	11	13	10	15	23	17	19	26	16	24

Tablo 4.10. 20K20D: DEHB grubu için ortalama FNC korelasyon değerleri

IC 21														
IC 14	0.1599													
IC 18	0.2377	0.4013												
IC 20	0.1343	0.7159	0.3894											
IC 11	-0.0701	-0.4542	-0.2051	-0.3514										
IC 13	0.1702	0.5620	0.3096	0.5296	-0.4298									
IC 10	-0.2247	-0.2332	-0.1303	-0.0584	0.2456	-0.4268								
IC 15	0.0230	-0.2540	-0.0089	-0.1179	0.1390	-0.3103	0.5771							
IC 23	-0.2318	-0.0932	0.1934	-0.0288	0.0963	-0.1834	0.1828	0.2443						
IC 17	-0.1076	0.1470	0.1354	0.2917	0.0033	-0.1042	0.5345	0.5036	0.2258					
IC 19	-0.0456	0.2723	0.0023	0.1420	-0.1534	0.2712	-0.2359	-0.3068	-0.0291	-0.1564				
IC 26	-0.0607	-0.2360	-0.1172	-0.1496	-0.0268	-0.0423	-0.2182	0.0297	0.0509	-0.2124	-0.0339			
IC 16	0.0537	-0.0549	-0.0023	0.0359	0.1048	-0.1223	0.3417	0.5063	0.3504	0.4090	-0.0703	-0.0220		
IC 24	0.0490	-0.1674	-0.0949	-0.0185	-0.0153	-0.1578	0.2748	0.4084	0.0338	0.3485	-0.2115	0.0585	0.3069	
	21	14	18	20	11	13	10	15	23	17	19	26	16	24

Tablo 4.11. RSN'leri oluşturan her IC için en yüksek pozitif ve en yüksek negatif korelasyon gösteren IC'ler

		Kontrol En yüksek pozitif (EYP) ve En yüksek negatif (EYN) FNC	DEHB En yüksek pozitif (EYP) ve En yüksek negatif (EYN) FNC
Varsayılan mod ağı (IC21)	EYP	Sağ merkez yürütücü ağı (IC24) (0.1301)	Görsel ağı (IC18) (0.2377)
	EYN	Temporal ağı (IC23) (-0.3066)	Temporal ağı (IC23) (-0.2318)
Görsel ağı (IC14)	EYP	Serebellum ağı (IC13) (0.4779)	Serebellum ağı (IC13) (0.5620)
	EYN	Bazal ganglion ağı (IC11) (-0.5327)	Bazal ganglion ağı (IC11) (-0.4542)
Görsel ağı (IC18)	EYP	Serebellum ağı (IC13) (0.2233)	Serebellum ağı (IC13) (0.3096)
	EYN	Bazal ganglion ağı (IC11) (-0.2562)	Bazal ganglion ağı (IC11) (-0.2051)
Görsel ağı (IC20)	EYP	Dorsal dikkat ağı (IC17) (0.4985)	Serebellum ağı (IC13) (0.5296)
	EYN	Dorsal dikkat ağı (IC17) (0.4985)	Bazal ganglion ağı (IC-11) (0.3514)
Bazal ganglion ağı (IC11)	EYP	Sensorimotor ağı (IC15) (0.2494)	Sensorimotor ağı (IC10) (0.2456)
	EYN	Görsel ağı (IC14) (-0.5327)	Görsel ağı (IC14) (-0.4542)
Serebellum ağı (IC13)	EYP	Görsel ağı (IC14) (0.4779)	Görsel ağı (IC14) (0.5620)
	EYN	Bazal ganglion ağı (IC11) (-0.4411)	Bazal ganglion ağı (IC11) (-0.4298)
Sensorimotor ağı (IC10)	EYP	Dorsal dikkat ağı (IC17) (0.6132)	Dorsal dikkat ağı (IC17) (0.5345)
	EYN	Serebellum ağı (IC13) (-0.3581)	Serebellum ağı (IC13) (-0.4268)
Sensorimotor ağı (IC15)	EYP	Sol merkez yürütücü ağı (IC16) (0.5980)	Sol merkez yürütücü ağı (IC16) (0.5063)
	EYN	Görsel ağı (IC14) (0.2284)	Serebellum ağı (IC13) (0.3103)
Temporal ağı (IC23)	EYP	Sol merkez yürütücü ağı (IC16) (0.4336)	Sol merkez yürütücü ağı (IC16) (0.3504)
	EYN	Varsayılan mod ağı (-0.3066)	Varsayılan mod ağı (-0.2318)
Dorsal dikkat ağı (IC17)	EYP	Sensorimotor ağı (IC10) (0.6132)	Sensorimotor ağı (IC10) (0.5345)
	EYN	Varsayılan mod ağı (IC21) (-0.1964)	Frontal ağı (IC26) (-0.2124)
Ventral dikkat ağı (IC19)	EYP	Görsel ağı (IC14) (0.3328)	Görsel ağı (IC14) (0.2723)
	EYN	Bazal ganglion ağı (IC11) (-0.4043)	Sensorimotor ağı (IC15) (-0.3068)
Sol merkez yürütücü ağı (IC16)	EYP	Sensorimotor ağı (IC15) (0.5980)	Sensorimotor ağı (IC15) (0.5063)
	EYN	Serebellum ağı (IC13) (-0.1437)	Serebellum ağı (IC13) (-0.1223)
Sağ merkez yürütücü ağı (IC24)	EYP	Dorsal dikkat ağı (IC17) (0.4420)	Sensorimotor ağı (IC15) (0.4048)
	EYN	Serebellum ağı (IC13) (-0.1038)	Ventral dikkat ağı (IC19) (-0.2115)

5. BÖLÜM

SONUÇLAR ve TARTIŞMA

Beyin metabolizmasındaki değişiklikleri değerlendirerek fMRG zamana göre bölgesel beyin aktivitesindeki artmalarını ve azalmalarını ölçmektedir. Spesifik olarak fMRG doku perfüzyonunu, kan-volüm değişikliklerini ve oksijen seviyesi konsantrasyonlarındaki değişiklikleri ölçmeyi mümkün kılar. Metabolik aktivitenin artmasıyla beraber spesifik beyin bölgelerine taşınan oksijenize kan miktarı artar.

Pek çok nöropsikolojik, farmakolojik, yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmasının sonuçları DEHB'in yapısal ve fonksiyonel beyin farklılıkları ile karakterize olan nörogelişimsel bir bozukluk olduğunu desteklemektedir [149–151]. DEHB'nin patofizyolojisinde fronto-stratial, fronto-parietal, fronto-serebellar, fronto-striato-parieto-serebellar ve fronto-temporal devre gibi çeşitli beyin bölgelerinden bahsedilmektedir [152–156]. Bu devrelere ek olarak beynin spesifik yapıları ve bölgeleri de dikkat çekmektedir. Bunların arasında prefrontal korteks, anterior singulat korteks, kaudat, glabus pallidus, parietal bölgeler, temporal bölgeler, korpus kallosum, splenium, serebellar vermis ve serebellum bulunmaktadır [80, 157, 158].

Dinlenme hali BOLD sinyalinde oluşan farklılıkların araştırılması DEHB'in kendisini ve potansiyelini anlamakta büyük önem taşımaktadır. Dinlenme hali beyin ağları içerisinde en baskın role sahip olan DMN, PCC, MPFC ve bilateral IPL bölgelerini kapsar ve içkin beyin aktivitesini yansıtmak için bir çeşit fonksiyonel bağlantısallık temeli gibi davranır [159]. Tipik olarak, DMN'nin yaydığı spontan dalgalanmalar dinlenme halinde rutin olarak artar ve amaca yönelik işlerde azalır [160]. Bu durum DEHB gibi pek çok nörogelişimsel hastalıkta dinlenme hali DMN bölgelerinin aktivasyonunun araştırılmasına yol açmıştır. DMN'deki aktivasyon farklılıkları pek çok çalışmada vurgulandığı gibi DEHB ile ilişkilidir [161].

Bu tez çalışması kapsamında DEHB ve kontrol grubunu oluşturan çocuklara ait MR görüntülerine tohum tabanlı yaklaşım ve bağımsız bileşen analizi tekniği uygulanarak beyin bölgelerinin fonksiyonel bağlantısallığı incelenmiştir. Kontrol grubuna kıyasla DEHB grubunda varsayılan mod ağında, sensorimotor alanlarda, yüz duygu tanıma bölgelerinde, epizodik hafıza bölgelerinde, somatosensori alanlarda, singulat kortekste, DMN bölgelerinde, koku alma bölgesinde ve dinlenme hali beyin ağlarında anlamlı farklılıklar elde edilmiştir. Elde edilen sonuçlar tezin bu bölümünde literatürle tartışılabilir olarak sırayla sunulmaktadır.

5.1. DEHB-Varsayılan Mod Ağı

Bu tez çalışmasında oluşturulan gruplarla gerçekleştirilen ilk çalışmada tohum bölgeleri olarak DMN'ye ait dört bölge seçilmiştir ve DEHB'li çocuklarda fonksiyonel olarak bağlantılı bölgeler kontrol grubu ile kıyaslanarak sistematik bir şekilde analiz gerçekleştirilmiştir. Genel olarak DEHB'de DMN içerisinde bağlantısallığın azaldığını gözlemlememize ve bu bulgunun literatür ile uyumlu [89, 96] olmasına rağmen farklı sonuçlar içeren çalışmalar da mevcuttur. Sonuçlarımız tohum olarak bilateral IPL seçildiğinde sağ IPL'deki aktif voksellerin DEHB grubunda arttığı görülmüştür. Literatürde DEHB en çok beynin sağ hemisferi ile ilişkilendirilmiştir [162]. Sol IPL'deki aktivitenin azalması literatür ile uyumludur. Sağ IPL'deki aktivitenin artma sebebinin kompanzasyon olduğu düşünülebilir. Bu bulgu DMN ve prefrontal parietal dikkat ağları arasındaki dengenin bozulmasının DEHB'nin nöral mekanizması için önemli olma potansiyeline sahiptir [163].

Sonuçlarımız PCC ve bilateral IPL'lerin eşzamanlı bir şekilde aktive olup fonksiyonel olarak birbiriyle bağlantılı olduğunu göstermektedir. Buna göre PCC'nin DMN'de merkezi bir rol oynadığı ve bu tez kapsamındaki ilk çalışmada PCC tohum olarak alındığında, diğer DMN bölgelerindeki önemli azalmanın görülmesi, PCC'nin önemli bir tohum bölgesi olarak alındığı bulgusunu desteklemektedir. PCC tohum iken DEHB grubunda sol IPL'de bağlantılı voksellerin sayısı sağ IPL'ye kıyasla daha az bulunmuştur. Benzer şekilde tohum olarak sol IPL alındığında PCC'deki bağlantılı voksellerin sayısı azalmıştır. Bu durum DEHB'de PCC ile sol IPL arasındaki ilişkinin azalması olarak yorumlanabilir.

Benzer şekilde Tian ve ark. kontrol grubunda en önemli dinlenme hali beyin aktivitesinin daha büyük bir küme boyutuyla bilateral PCC/prekuneus'ta görüldüğünü bildirmiştir. PCC'nin bilinçli dinlenme hali esnasında metabolik olarak en aktif beyin bölgelerinden biri olduğu ve bu ağda merkezi bir rol oynadığı bulunmuştur. PCC/Prekuneusun en önemli dinlenme hali aktivitesi olduğu bulgusu, DMN'nin önemli bileşenleri olan bilateral IPL ve MPFC gibi önceki bulgularla uyumludur [164]. Gericius ve ark. PCC'nin, dACC ve orbitofrontal korteks de dahil MPFC'nin büyük bir kümesi; sol DLPFC; bilateral IPL; sol inferolateral temporal korteks ve sol parahipokampal girus bölgeleri ile önemli dinlenme hali bağlantısallığının olduğunu göstermiştir. Yani bu çalışma da önceki çalışmalardaki gibi PCC'nin DMN'de merkezi bir rol oynadığını iddia etmektedir [165]. PCC fonksiyonunun DEHB'de anormal olduğu açıkça belirtilmektedir.

Kontrol>DEHB karşılaştırması yaptığımızda elde ettiğimiz sonuçlar beyin sol tarafı daha aktifken DEHB>kontrol iken sağ tarafın daha aktif olduğunu göstermektedir. Sonuçlarımıza göre muhtemelen sol tarafın güçsüzlüğünü düzeltmek (veya kompanze etmek) için beyin sağ hemisferinin DEHB'de daha yoğun çalıştığını söylemek mümkündür.

Ayrıca DEHB çeşitli alanlardaki çalışmalarda sağ hemisfer bozukluğu ile ilişkilendirilmiştir [162, 166–168]. Mitchell ve ark. DEHB'li çocukların hem motor hızda hem hesaplanan mental hızda daha yavaş olduğunu ve bu etkinin en çok sağ hemisfer ile kontrol edilen dominant olmayan sol elde olduğunu rapor etmişlerdir [169]. Bu bulgular bir başka çalışmada da olduğu gibi DEHB'de sağ hemisfer disfonksiyonların olduğunu öne sürmüştür [162].

Tez çalışmasında ayrıca sadece DMN bölgelerinin (MPFC, PCC ve bilateral IPL) değil, DMN bölgelerini oluşturan ilgili Brodmann alanlarının fonksiyonel bağlantısallığı da incelenmiştir. Bilateral DMN bölgelerinin bağlantısallığını [BA (10, 24, 32, 23, 29, 30, 31, 39, 40)] DEHB'li beyindeki bağlantısallık ile karşılaştırılmıştır. Ayrıntılı literatür incelememize göre DEHB'de DMN alt bölgelerinin bağlantısallığını detaylı olarak inceleyen çalışmaların sayısı yeterli değildir. Bu karşılaştırmalı yaklaşım literatür için önemli sonuçlara hizmet etmektedir.

DMN bölgelerinin fonksiyonları kısaca şöyle özetlenebilir: PCC limbik sistem, MPFC prefrontal assosiasyon fonksiyonuyla ilişkilidir ve IPL'ler duygusal entegrasyon fonksiyonları ile bağlantılıdır. Son klinik ve deneysel bulgular singulat korteksin duygusal, duyuşal, motor ve kognitif işlemleri desteklediğini ve ayrıca limbik sistemin duygu, hafıza ve motivasyonun entegrasyonundan sorumlu olduğunu göstermektedir [170]. PCC beyin DMN'sinde merkezi bir bölge olarak bilinmektedir [171]. Mesulam ve ark. dikkatte üç kortikal odağın entegre olduğu geniş bir ağın dahil olduğunu tarif etmektedir: Bu üç kortikal odak frontal göz alanları, posterior parietal korteks ve singulat korteks olarak işaret edilmektedir. Frontal korteks dikkat odağını oluştururken, posterior parietal bileşenler duyuşal uyarılardan sorumludur ve singulat bileşenler motivasyon hususları ile ilişkilidir. MPFC dinlenme halinde temel metabolik aktivitesi en yüksek olan beyin bölgesidir ve fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında pek çok hedefe yönelik davranışta bu MPFC aktivasyonunda temelden azalmalar görülür [172]. MPFC'nin kompleks kognitif davranışta, kişilik ekspresyonunda, karar vermede ve sosyal davranış yönetmede rolü olduğu belirtilmektedir [173]. Bu beyin bölgesinin temel aktivitesinin düşünceleri ve işlevleri dahili hedeflerle uyum içerisinde düzenlemek olduğu düşünülmektedir [174]. IPL'nin görsel, işitsel ve somatosensorial bağlantı kortekslerinden gelen bilgiyi işlemede önemli rolü bulunmaktadır [175]. IPL'ler subramarjinal girus ve angular girustan oluşmaktadır. Subramarjinal girus dokunsal duyuşal verileri yorumlayan, ortamın ve ekstremite lokasyonunun algılanmasında görev alan somatosensorial assosiasyon korteksinin bir parçasıdır. Ayrıca diğer insanların postürlerinin ve jestlerinin tanımlanmasında rol oynar ve bu nedenle minör nöron sisteminin de bir parçasıdır [176, 177].

DMN'nin bağlantısallığındaki değişiklikleri incelemek dh-fMRG çalışmalarının ana hedeflerinden biridir. DEHB fMRG literatürün çoğu, göreve dayalı fMRG çalışmalarından oluşmaktadır bu çalışmalarda bireylerin görevlere olan yanıtları analiz edilmektedir [82, 83, 178]. Bununla birlikte görev tanımlamalarının hassasiyeti, hastaların performanslarındaki küçük farklar ve benzeri pek çok etken nedeniyle göreve dayalı çalışmalardan farklı sonuçlar çıkabilmektedir. Bu nedenle göreve dayalı çalışmalarla DEHB fizyolojik belirteçlerin güvenilir nörolojik semptomlarını elde etmek zor olmaktadır. Çoğunlukla deneysel görevlerle indüklenen beyin aktivitesindeki bireysel farklılıklar iki olası faktörle belirtilir. Biri, kaba beyin morfolojisindeki

farklarla açıklanabilmesidir. Beyin görüntüleme çalışmalarının büyük çoğunluğu kaba anatomideki kişiler arası farklılıkları açıklamak için farklı beyinlerin uzaysal dizilimine dayanır [179]. İkincisi, kişiler farklı beyin devrelerini kapsayan kognitif süreçlerin farklı stratejilerini kullanabilir [180]. Bu nedenlerden dolayı DEHB'in değerlendirmesi ve tanısında dh-fMRG görüntülerinin kullanılması beyindeki durağan durum hakkında bilgi vermesi bakımından oldukça değerli sonuçlar ortaya çıkarabilmektedir. Bu durumda kişi herhangi bir görevle meşgul olmadığı için beyindeki fonksiyonel bağlantısallığın temel durumu hakkında güçlü bulgular elde edilebilmektedir [181, 182].

Fair ve ark. DEHB'in patofizyolojisinin DMN'nin gecikmiş veya bozulmuş matürasyonunun da kapsayabileceğini bildirmiştir [96]. DEHB'li çocuklarda DMN'de korele spontan aktivitenin azaldığı bulunmuştur. Yaşa göre eşleşmiş gruplara kıyasla DEHB'de bu ağın içinde azalmış bağlantısallığı gösteren mevcut bulgular kısmen tutarlıdır ve DEHB'in gecikmiş nöral gelişimin bir bozukluğu olduğu iddiasını yenileyebilir [183–185]. Bizim bulgularımızla paralel olarak Fair ve ark. DEHB'li çocuklarda DMN'de korele spontan aktivitenin azaldığını bildirmiştir. Kontrol grubunda PCC ve MPFC arasında belirgin bir fonksiyonel bağlantı gözlenmiştir; DEHB'de ise PCC ve MPFC bölgeleriyle zayıf korelasyon bulunmuştur. McCarthy ve ark. DEHB'de DMN ile sensoriyal beyin bölgeleri arasındaki bağlantısallığın arttığını ve DMN'nin kendi içerisinde bağlantısallığın azaldığını doğrulamıştır [186]. Özetlemek gerekirse DEHB'de DMN bölgeleri içindeki bağlantısallığın azaldığı görülmektedir. Dolayısıyla kompanzasyon için DMN yerine diğer beyin bölgelerinin aktive olduğu düşünülebilir.

5.2. DEHB-Sensorimotor Alanlar

DEHB, çoğunlukla prefrontal korteks olmak üzere beyindeki pek çok bölge ile ilişkili olan nörogelişimsel bir hastalıktır. Dikkatin sürdürülmesi, inhibisyon ve yürütücü işlevler gibi çekirdek kognitif fonksiyonların bozulması ile karakterizedir. Günümüzde pek çok inceleme DEHB'in nörobiyolojik temellerini morfolojik ve nörogörüntüleme çalışmalarına göre tarif etmeye çalışmıştır. Motor sistem, intrinsik fonksiyonel bağlantısallık ile tanımlanmış ilk beyin ağıdır [187, 188]. Literatür incelendiğinde DEHB ve motor sistemleri ile ilgili çok az sayıda nörogörüntüleme çalışması yapılmıştır ve bu çalışmaların çoğu göreve dayalı yaklaşımlardır. dh-fMRG çalışmaları DEHB'li

çocuklarda motor sensoriyal incelemenin nörolojik temelini anlamamızda bize yardımcı olma potansiyeline sahiptir.

Tez çalışması sonuçlarımız, tohum analizinde kontrol grubunda sol premotor korteksin (BA 6L) çoğunlukla motor bölgeler ile daha fazla bağlantısallık gösterdiğini ortaya koymuştur. DEHB grubunda bilateral dorsolateral prefrontal korteks (BA 46), sol inferior frontal girus (BA 44L), sağ angular girus (BA 39R) ve sağ ventral posterior singulat korteks (BA 23R) motor ilişkili bölgelerle daha fazla bağlantısallık göstermiştir. Choi ve ark. [112] hiç ilaç kullanmamış DEHB'li kişilerde dikkat ağı ile sensorimotor ağı arasındaki fonksiyonel bağlantının gelişim sürecinin gecikmiş olabileceğini göstermiştir. Oldehinkel ve ark. [189] da posterior putamen ile motor korteks ve serebellum arasındaki bağlantısallığın artmasının azalmış motor performans ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Mcleod ve ark. [190] gelişimsel koordinasyon bozukluğu olan ve DEHB'li çocuklarda sol ve sağ primer ve sensorimotor kortekslerinin fonksiyonel bağlantılarını incelemek için rs-fMRG'yi kullanmıştır. DEHB'li çocuklarda sensorimotor bölgeler ile bazal ganglion bölgeleri arasında olduğu gibi sensorimotor bölgeler ile serebellum arasında da atipik hemisfer içi ve hemisferler arası fonksiyonel bağlantı gücü olduğunu rapor etmişlerdir.

Sripada ve ark. [191] DEHB'li beyinlerinde, DMN'deki posterior singulat korteks ile ventral dikkat ağındaki sağ anterior insula ve destek motor alan arasındaki baskın artmış bağlantısallık da dahil daha spesifik olarak azalmış antikorelasyon, DMN ile ventral dikkat ağı arasında değişmiş bir dinlenme hali bağlantısallığının olduğunu bildirmişlerdir.

Tez çalışmasında tohum-voksel analiz sonuçlarımız kontrol grubunun aksine DEHB'li çocuklarda sağ hemisferdeki tohum bölgelerinin oluşturduğu bağlantısallığın yüksek olduğuna işaret etmektedir. Bu bulgularımız önceki bulgular ve literatür ile uyumludur. Davranış regülasyonu ve dikkat için özelleşmiş sağ hemisfer mekanizmasının farklı etkileşimini öne süren literatür gitgide artmaktadır [192]. Sağ hemisferin göreceli olarak daha fazla WM'den oluştuğu, bunun sonucunda sağ hemisferin fonksiyonunda değişiklikler meydana geldiği ve dolayısıyla davranış regülasyonunda görev alan hemisferler arasında entegrasyonda empedans ortaya çıktığı bildirilmiştir [193, 194]. Biswal ve ark. [195] dinlenme esnasında primer motor ağın sol ve sağ hemisferik

alanlarının birbiriyle ilişkili olduğunu göstermiştir ve fMRG BOLD zaman serileri arasında yüksek bir korelasyon olduğunu ifade etmiştir.

Sonuçlarımızda ROI analizi sonucunda sağ anterior prefrontal korteks (BA 10R) ile sağ primer somatosensoriyal korteks (BA 1R) arasındaki bağlantısallığın DEHB grubunda daha yüksek olduğu bulunmuştur, benzer bir şekilde sol IFC pars opercularis (BA 44L) ile sağ inferior prefrontal girus (BA 47R) arasındaki bağlantısallık DEHB grubunda daha fazla çıkmıştır. Bu durum DEHB’de bu bölgelerdeki anormal fonksiyonel bağlantısallığın problemlili olarak bilinen sensorimotor fonksiyon işlemlerini gerçekleştirmeye yaradığını gösteriyor şeklinde yorumlanabilir. Artmış bağlantısallık DEHB’li beynin kompanzasyon yapmaya çalıştığı şeklinde düşünülebilir. Bu nedenle, DEHB’li çocuklardaki dh-fMRG’de görülen atipik sensorimotor bağlantısallığı hastalık için bir belirteç olma potansiyeline sahiptir. Ortaya çıkan bu anormallikler hastalığın davranışsal bozuklukları ile paralel çalışabilir ve yakın ilişkili olabilir.

5.3. DEHB-Yüz Duygu Tanıma

Duygusal yüz ifadelerinin tanınması, algılanan ancak sözlü olmayan dilin önemli bir yansımasıdır ve özellikle empatinin bilişsel bileşeni ile ilişkilidir. Dikkat ve dürtüsellik sorunlarının olması, DEHB’li kişilerde duygu tanınmasında zorluklara neden olur [196]. DEHB hastalarında duygusal yüz ifadelerinin tanınmasındaki zorluğun bir sonucu olarak bozulmuş akran ilişkilerinin geliştiği bildirilmiştir [197]. Nörogörüntüleme çalışmaları, sözlü olmayan dilde görev alan spesifik beyin bölgelerinin tanımayı etkilediğini bildirmiştir. Dorsolateral prefrontal korteks ve ventromedial prefrontal korteks gibi frontal alanlar insula, amigdala ve fusiform girusla beraber duygusal yüz işlemede görev almaktadır [198, 199]. Fusiform girus, inferior oksipital korteksin lateral bir bölgesi [200] ve posterior superior temporal sulkus [201, 202] ile beraber genişçe yayılmış nöral devrede yüz işlemeyi destekleyen “çekirdek bölgeleri” oluşturur [202, 203]. Çeşitli çalışmalar DEHB’li çocukların yüz tanıma ile ilgili sorun yaşadığını belirtmektedir [203–205]. Bu tez çalışmasındaki bulgularımız da bu raporları destekleyen niteliktedir. Literatürdeki yüz duygu tanıma çalışmalarının çoğunun göreve dayalı fMRG çalışmaları olduğunu unutmamak gerekir. Sonuçlarımız yüz duygu tanıma ile ilgili bu bölgelerdeki anormalliklerin sadece bir görev esnasında değil, dinlenen bir beyinde de var olduğuna işaret eder, bu da mevcut çalışmayı daha önemli kılmaktadır.

15K15D veri grubu ile gerçekleştirdiğimiz tohum ve ROI analiz sonuçlarına göre DEHB’li çocuklarda kontrolle kıyaslandığında sağ dorsolateral prefrontal korteks (BA 46R), sol dorsolateral prefrontal korteks (BA 46L) ve fusiform girus (BA 37R) tohumlarında daha fazla bölgelerle daha güçlü bağlantısallığın olduğu tespit edilmiştir. Literatürde bu tohum bölgelerinin yüz duygu tanıma ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [206]. DEHB grubunda bu bölgelerdeki aşırı bağlantısallık, yüz ve ifade tanıma ile ilişkili bu bölgelerdeki bozuklukların bir belirtici olabilir. Bu durum “bu bölgelerin sağlıklı kişilere kıyasla DEHB’de daha fazla çalışmasına rağmen fonksiyonlarını yerine getiremediğini gösteriyor” şeklinde yorumlanabilir. DEHB grubunda ROI’lerin daha fazla bağlantısallık gösterdiğini belirten ROI analiz sonuçlarımız, çoğunlukla yüz duygu tanıma ile ilişkili bölgelerdir. Artan bağlantısallık yüz/duygu tanımadaki bozukluğun bir sonucu olabilir. Ayrıca DMN bölgelerinin [147] sensorimotor ve yüz/duygu tanıma ile ilişkili bölgelerle olan bağlantısallığın DEHB grubunda daha fazla olduğu bulunmuştur.

Bu karşılaştırmalı yaklaşım sensorimotor ve yüz/duygu tanıma ile ilişkili bölgelerdeki değişik bağlantısallığın göz önüne serilmesini sağlamıştır. Öteki taraftan sonuçlarımız literatürdeki göreve dayalı fMRG çalışmalarını destekler niteliktedir [207, 208].

5.4. DEHB-Epizodik Hafıza

Epizodik hafıza bireyin deneyimlerine özgü otobiyografik olaylar hakkındaki bilgiyi ve bilgi birikimini kodlama, sürdürme ve kurtarma kabiliyetine sahiptir. Bu gibi bilgiler arasında olayın yapısının özellikleri olduğu gibi (yani kim, nerede, ne zaman) olayın ne olduğunun detayları (yani ne, nasıl) da vardır. Hem insanlarda hem hayvanlarda epizodik hafıza disfonksiyonunun nöropsikolojik ve nörofizyolojik araştırmalarının incelemesi hipokampus olduğu gibi perirhinal, parahipokampal ve entorhinal kortekslerini de kapsayan medial temporal lobdaki yapılarını içerir. Prefrontal korteks hafızayla da ilişkilidir çünkü anı depolama, organize etme ve hatırlama ile ilişkili yürütücü işlemlerin altında yattığı bilinmektedir [209].

Tohum-voksel sonuçlarımıza göre, Kontrol>DEHB karşılaştırmasında anterior entorhinal korteks (BA 34R) prekuneus ile korelasyon perirhinal korteks (BA 35L) ise serebellum ile korelasyon göstermiştir. DEHB>kontrol karşılaştırmasında parahipokampal korteks (BA 36R) voksel düzeyinde en yüksek korelasyonu lateral

okspital korteks ile gösterirken, angular girus, subramarjinal girus, middle temporal girus bölgeleri ile de korelasyon göstermiştir.

Hipokampus ve etrafındaki perirhinal, entorhinal ve parahipokampal korteksleri kapsayan medial temporal lob uzun zamandır epizodik hafızayı destekleyen anahtar bir beyin bölgesi olarak görülmüştür. fMRG çalışmaları perirhinal aktivitenin tanıma hafıza test elemanlarının [210] aşinalığı ile ters oranda değiştiğini bildirmiştir ve bu durum aşinalığa dayalı tanımda perirhinal korteksin üstün bir role sahip olduğunu öne süren hayvan lezyon çalışmalarının [211] ve insan tek vaka çalışmasının [212] kanıtları ile tutarlıdır.

DEHB’de hafıza performansı üzerine yapılan araştırmalar primer olarak kodlama, bilgi toplama ve erişimi gibi epizodik hafıza süreçlerine odaklanmış olup genellikle görev tabanlı ve ilaçlı yapılan çalışmalardır [213]. DEHB hastalarında özellikle kompleks hafıza görevlerinde epizodik hafıza bozuklukları görülmüştür.

5.5. DEHB-Somatosensori Alanlar

Temel hayat fonksiyonlarının idamesindeki birinci önemine rağmen insan beyninin en az anlaşılan parçalarından biri beyin sapıdır. Omurilik, serebellum ve neokorteks arasındaki aracı istasyonu rolü nedeniyle vizüel, işitsel, tat, vestibüler, somatik ve viseral duyuvar dahil santral sinir sistemindeki tüm fonksiyonel sistemlerin nodları olduğu gibi somatomotor ve otonomik sinir sisteminin nodlarını içerir. Ayrıca beyin sapı uyarılma, davranış ve biliş için kortikal ve subkortikal projeksiyonları önemli olan kolinerjik, dopaminerjik, noradrenerjik ve serotonerjik nükleusları da içerir. Bu tartışılmaz öneme rağmen özellikle insan nörobiliminde beyin fonksiyonlarını ölçmek veya modellemek girişimlerinde beyin sapı üzerinde günümüzde yapılan çalışma sayısı oldukça kısıtlıdır. Bu ihmalin bir nedeni beyin sapının anatomik karakteristiklerinin, hatta spesifik olarak büyük arterler ve ventriküllere çok yakın olmasının ve anatomik altyapılarının boyutunun küçük olmasının nörogörüntüleme analizlerinde zorluklar teşkil etmesidir [214].

Bu tez çalışmasında DEHB>kontrol iken birincil somatosensori korteks (BA 2R) beyin sapı ile korelasyon göstermiştir. Elde ettiğimiz bu sonuç literatürde nadir incelenen

beyin sapının DEHB’li hastalarda incelenmesi gereken bölgelerden biri olduğuna işaret etmektedir.

Elde ettiğimiz sonuçlarda DEHB>kontrol iken somatosensori assosiasyon korteks (BA 5L) sağ temporal kutup ile korelasyon gösterirken somatosensori assosiasyon korteks (BA 7R) sol temporal kutup ile korelasyon göstermiştir. Temporal kutup insan temporal lobundaki burna en yakın olan parçadır. Sağlıklı kontrollerde ve anatomik bölgeleri üzerinden (amigdala, pulvinar, orbitofrontal korteks) nörodejeneratif hastalıkları olan kişilerle yapılmış fonksiyonel çalışmalara dayanarak temporal kutuptan emosyon, dikkat, hafıza ve davranış gibi farklı kognitif fonksiyonlarda değinilmiştir [215].

Literatür çalışmalarında DEHB grubunda kontrole göre sağ anterior singulat korteks, sol sensorimotor korteks ve bilateral beyin sapında ALFF artışı görülmüştür [88]. Benzer çalışmalarda DEHB grubunda temel sensori ve sensori ilişkili alanlarda daha belirgin dinlenme durumu sergilemiş olup bu bulgular DEHB’de dikkat eksikliği belirtileri ile uyumludur [164].

5.6. DEHB-Singulat Korteks

Tohum-voksel sonuçlarımıza göre DEHB>Kontrol iken ventral posterior singulat korteks (BA 23L), DMN bölgelerinden olan angular girus ile kuneal korteks oksipital fusiform girus, prekuneus korteks, intra calcarine korteks, subramarjinal girus, serebellum ile bağlantısallık göstermiştir.

Anterior singulat korteks (BA 33R) ise kuneal korteks, prekuneus korteks, central operkular korteks, frontal operculum korteks ve temporal pole ile bağlantısallık gösterdiği elde edilmiştir.

ROI-ROI sonuçlarımıza göre ise DEHB>Kontrol iken ventral posterior singulat korteks (BA 23L) bölgesi tohum iken angular girus ile bağlantısallık göstermiştir.

Retrosplenial singulat korteks (BA 29R) bölgesi tohum iken sol frontoparietal ağ ile bağlantısallığı elde edilmiştir. Singulat korteks (BA 30L) bölgesi tohum iken ise ventral posterior singulat korteks (BA 23R) ve sağ posterior superior temporal girus ile bağlantısallık göstermiştir.

Anterior singulat korteks biliş, dikkat, hedef tespiti, motor kontrol, hata tespiti ve geribeslemeye dayalı karar vermede anahtar rol oynar. Anterior singulat girus diğer kortikal ve subkortikal beyin bölgelerinin önemli bir düzenleyicisidir ve bağlantısının kopması durumunda DEHB’de karşılaşılan semptomlarla tutarlı bir görünüm izlenir [216]. Posterior singulat korteks metabolik olarak aktif beyin bölgesiyle yüksek derecede bağlı olup posteromedial korteksin bir parçasını oluşturur ve anatomik olarak yüksek seviyede bağlantıya [217], ve temel bir metabolik hızı sahiptir [182].

5.7. DEHB-DMN Bölgeleri

Tez çalışması esnasında DEHB DMN arasındaki ilişkinin araştırılması sonucunda Tablo 4.4 ve 4.6’da görüleceği gibi DMN bölgeleri tohum olarak seçildiğinde tüm beyin bölgelerine ait gösterdiği bağlantısallık sonuçları aşağıda verilerek tartışılmıştır.

Tohum-voksel sonuçlarımıza göre Tablo 4.6’da da görülebileceği gibi DEHB>Kontrol iken rsREL prekuneus bölgesi, sağ middle temporal girus, sağ presentral girus ve sağ angular girus ile korelasyon göstermiştir. rsREL sağ inferior parietal lob bölgesi, sağ superior parietal lob, sağ subramarjinal girus ve sağ angular girus ile korelasyon göstermiştir. rsREL medial prefrontal korteks, sağ middle temporal girus, sağ subramarjinal girus, sağ angular girus ile korelasyon gösterdiği bulunmuştur.

ROI-ROI sonuçlarımıza göre ise DEHB>Kontrol iken rsREL PCC bölgesi tohum iken superior temporal girus (BA 22R) ile bağlantısallık göstermiştir. DMN’nin IPL alanlarından olan angular girus (BA 39R) tohum iken ise ventral posterior singulat korteks (BA 23L) ile bağlantısallık göstermiştir.

DEHB’in patofizyolojisini araştırmada dinlenme hali ağlarının-özellikle DMN’nin-potansiyel bozukluklarına ilgi giderek artmaktadır. Bu çalışmalar DEHB’in nedenlerinden birine “varsayılan ağ”ı destekleyen beyin bölgeleri arasında bir fonksiyon bozukluğunun olması veya bağlantının kopmasının sebep olabileceğinin hipotezine dayanır.

DMN’nin DEHB patofizyolojisindeki rolü açısından özetle iki bakış açısı geliştirilmiştir. Bir yandan farklı modeller DEHB’de DMN’nin bir yüksek [89] veya diğer düşük bağlantısallık gösterdiği [218, 219] ileri sürülmektedir. Fakat bu zamana

kadar DMN bağlantısallığında patolojik değişikliklerini inceleyen farklı çalışmaların sonuçları çok tutarlı olamamıştır. Örneğin, Tian ve ark. [164] DEHB'li hastalarda sensoriyal kortekslerde daha yüksek dinlenme hali aktivitesi olduğunu bulmuş ve bu sonuçları DEHB'de dikkatsizliğin nöral bir bileşeni olarak yorumlamıştır. Bunun aksine benzer bir yaklaşım uygulayan Castellanos ve ark. [219] anterior singulat korteks ile DMN'nin çeşitli bölgeleri (prekuneus ve PCC) arasında fonksiyonel bağlantısallığın azaldığını gözlemlemiştir. Bu yazarlar ayrıca varsayılan ağın kendisinde (VMPFC, prekuneus ve PCC) fonksiyonel bağlantısallığın azaldığını da bildirmiştir. Daha sonra aynı grup tarafından farklı bir ağ homojenite modelinin kullanıldığı bir çalışmada bu bulgular aslında doğrulanmıştır [220]. Öbür yandan DEHB hastalarında DMN aktivitesinin dinlenme halinde bozulmadığı, ama dinlenmeden göreve geçince azaltılmadığı önerilmiştir [221]. Bu öneri DMN'deki karışıklık nedeniyle ortaya çıkan dikkat bozukluklarının ayırt edici, yavaşça dalgalanan bir paterne sahip olacağını öngörür. Fakat günümüzde bu hipotezi destekleyen öngörüler hala araştırılmaktadır.

Son yıllarda DEHB araştırmaların odağı daha çok beyin bağlantısallığı üzerine olup heterojen sonuçlar elde edilmiştir. Dinlenme sırasında DMN'de fonksiyonel bağlantısallığın azaldığı sıkça bildirilirken [96, 113, 222], aynı şekilde DMN ile yürütücü kontrol ağlar arasındaki bağlantısallığın artmasının ve azalmasının daha karmaşık desenlere [96, 104, 106, 113] sahip olduğu bildirilmiştir. Bağlantısallık açısından DEHB'in fonksiyonel ağ ayırımında (lokal bağlantıların tipik gelişimde yaşla beraber zayıflaması) ve entegrasyondaki (uzak bağlantıların yaşla sağlamlaşması) bozukluklar ile ilişkili olduğu düşünülmüştür [96, 191, 223]. Dolayısıyla DEHB'de çocukluk döneminde gelişimde gecikmeyi gösteren bağlantılar geçici olarak fazla güçlü veya fazla zayıf kalabilir ve teorik olarak dinlenme hali fonksiyonel bağlantısallıkta hem artma hem azalma paternleri ile sonuçlanabilir. Böylelikle çocukluk dönemindeki DEHB'in gelişimsel süreci ve fonksiyonel bağlantısallığının incelenmesi üzerine daha fazla araştırmalar yapılması gerekmektedir.

5.8. DEHB-Koku Bilgisi

Tez çalışmasında ROI analiz sonucunda Kontrol>DEHB karşılaştırmasında sol piriform korteks (BA 27L) tohum iken somatosensori assosiasyon bölgesi korelasyon

göstermiştir. Piriform korteks fonksiyonel olarak koku alma ile ilgili bir beyin bölgesidir DEHB’de bu bölgeye ait farklılıklar bulunmuştur.

Koku bilgisi piriform korteks, amigdala ve anterior olfaktör nukleusun dahil olduğu ikincil bölgelerde işlenir [224]. Bilişsel aktivite algılardan köken alır. Fakat psikiyatrik koşullarda sensorial değişiklikler üzerine yapılan araştırmalar daha çok görsel veya işitsel süreçlere yoğunlaşmıştır ve kokuya daha az önem verilmiştir.

Koku almaya dopamin gibi nörotransmitterler aracı olmakta, böylece DEHB’in patofizyolojisine potansiyel bir bağlantı ortaya çıkmaktadır [225–227]. Kapsanan nörotransmitterlerin ve dahil olan santral bölgelerin ilişkisi, koku almanın genel olarak DEHB ve nöropsikiyatrik bozukluklarda olası biyobelirteçler olarak kabul edilmesini güçlendirmiştir [228, 229].

Sadece az sayıda çalışma DEHB’de koku almaya yoğunlaşmıştır ve onlar da sadece olfaktör tespitinin incelenmesi ile kısıtlanmıştır [230–232]. Yapılan tespitler büyük ölçüde bireysel zeka ve sözel kabiliyetlerden etkilenir [232]. Bu engelleri aşabilmek için kontrolleri yaş, cinsiyet ve IQ’ya göre dikkatlice eşleştirilen DEHB’li çocuklar ve erişkinlerde ilaç alan kişiler üzerinde yapılan çalışmalar yürütülmüş olup ayırt etme ve tespitinde değişiklikler bulunamamıştır [228, 233]. Fakat dopaminerjik stimülan ilaçlarla kronik farmakolojik tedavi almayan DEHB’li çocuklarda olfaktör sensitivitenin arttığı bulunmuştur [228].

Bir diğer çalışmada bunun aksine metilfenidat ile tedavi edilen DEHB’li çocuklar kontrollere göre fark göstermemiş olup [224] dopaminerjik ilaçlar artmış olfaktör sensitiviteyi normalize etmiş olabilir. DEHB’li çocuklarda sağlıklı kontrollere kıyasla olfaktör tespit kabiliyetinde önemli ölçüde kayıp görülmüştür [231].

Bu konudaki mevcut çalışmalar koku algılama ve DEHB arasındaki ilişkinin daha çok araştırılması gerektiğini ortaya koymuştur.

5.9. DEHB-Dinlenme Hali Beyin Ağları

Tohum ve ROI analiz sonuçlarına göre beyindeki dinlenme durum ağlarında DEHB ve kontrol gruplarına ait elde edilen sonuçlarımıza göre;

Tohum-voksel sonuçlarımıza göre DEHB>Kontrol iken varsayılan mod ağı tohum ROI iken sağ superior parietal lob ile korelasyon göstermiştir. DEHB grubu, sağ superior temporal girus, bilateral lateral oksipital korteks, bilateral fusiform ve lingual gyri, bilateral kuneus ve bilateral superior parietal lobul ile daha yüksek bağlantısallık göstermiştir. Sensorimotor ağ: sağ temporal pole ile korelasyon göstermiştir.

Sağ dorsal dikkat ağı: Sağ lateral oksipital korteks ve sağ angular girus ile korelasyona sahiptir.

Sağ frontoparietal ağı; sol oksipital fusiform girus, sol lateral oksipital korteks, sol serebellum, sol temporal oksipital fusiform ile korelasyon göstermiştir.

Sağ dil ağı; singulat girus ile korelasyon göstermiştir.

ROI-ROI analiz sonuçlarına göre DEHB>Kontrol iken ise sol frontoparietal ağ tohum iken retrosplenial singulat korteks (BA 29R) ile bağlantısallık göstermiştir.

Sağ dil ağı tohum iken rsREL medial prefrontal korteks ile bağlantısallık göstermiştir.

Yaygın çalışılan dinlenim durum ağları haricinde dil ağında da ROI analiz sonucunda farklar bulunmuştur.

DEHB ve dil bozukluğu kötü konuşulan dil kabiliyeti, muzdarip çocukların hayatlarında önemli sonuçları olan yaygın gelişim bozukluklarıdır. DEHB çocuklarında DSM-IV kriterleri kullanılarak tanı konulan ve dil bozuklukları açısından takip edildiği bir çalışmada DEHB'li çocuklarda bilateral olarak kaudat hacimlerinin anlamlı derecede azaldığı yapısal MRG görüntüleme ile belirlenmiştir. Anormal bazal ganglion özellikle kaudat gelişimi erken başlangıçlı DEHB semptomları arasında önemli rol oynadığı vurgulanmıştır [234].

DEHB'in temel özelliklerinden olan dil bozuklukları inhibitör kontrol, yanıt hazırlama ve çalışma hafızasının gelişimini gelişimsel olarak etkileyebilir. Ayrıca DEHB'li beyinde gelişimsel dil bozukluğu önemli bir tanı karıştırıcısını temsil eder [235].

Nörogörüntüleme literatürü DEHB'de DMN'nin diğer ağlar ile olan olası bağlantısallık ilişkilerini de araştırmaya yönelmiştir. Bazı çalışmalar DMN ile diğer görevlere ait spesifik ağlar (örn, dikkat, hafıza, dil [26, 236–244]) ve diğer yüksek kognitif sistemler

(örn. otobiyografik hafıza, akıl teorisi ve prospeksiyon [23, 245]) arasındaki olası ilişkiyi araştırmıştır. Bu çalışmalar DMN'nin bu görevle ilişkili ağlarla (kısmen veya tamamen) örtüştüğünü ve DMN içindeki (de)aktivasyon seviyesinin farklı hedefe yönelik görevlerde performansı öngörebildiğini göstermiştir [246, 247].

Tez çalışması esnasında ICA temelli yaklaşım kullanılarak elde edilen sonuçlarımıza göre DEHB'li çocuklarda ve kontrol grubunda elde edilen 9 farklı dinlenme hali ağı incelenmiştir. DEHB'li çocuklarda bazı ağlarda daha yüksek aktivasyon görülürken bazı ağlarda daha düşük aktivasyon gözlenmiştir. DEHB'de bilateral DMN'deki fonksiyonel aktivite toplam hacim olarak artmış olup en büyük fonksiyonel aktivite artışı (Maximum increased-MI) kontrol grubuna kıyasla PCC'de lokalize olan singulatta ortaya çıkmıştır.

Birkaç dh-fMRG çalışmasında DMN'nin atipik bütünlüğü gösterilmiş olup, dorsal anterior midsingulat korteks (daMCC) ile prekuneus ve PCC'den oluşan bazı varsayılan mod ağı yapıları arasında azalmış fonksiyonel bağlantısallık elde edilmiştir [219]. Ek olarak DEHB grubunda prekuneus ile ventromedial korteks arasında bağlantısallık azalmalarının ortaya çıktığı da kaydedilmiştir [220]. DEHB'li çocuklarda DMN'de korele spontan aktivite azalmıştır [96].

Sonuçlarımız göre, görsel ağa (visual network-VN) ait olan kortikal bölgeler çoğunlukla kuneus, posterior prekuneus, lingual girus ve fusiform girusun bir bölümünde bulunur. İkincil görsel korteks (BA 18) ve assosiasyon görsel korteks (BA 19), (IC-14, IC-18, IC-20)'de de gösterildiği gibi görsel kortikal bölgelerinin çoğunu oluşturmaktadır. IC-14'e bakıldığında DEHB'deki fonksiyonel aktivite kontrol grubuna kıyasla görsel ağın sol alanlarında toplam hacim olarak artmış ve sağ alanlarında ise azalmıştır. Öbür yandan, kontrol grubuna kıyasla orta oksipital girus ve inferior oksipital girustaki aktivasyonda maksimum artma ve subgiralde ise maksimum azalma (maximum decreased-MD) ortaya çıkmıştır. Kontrol grubuna kıyasla DEHB'de IC-18 bakımından VN'nin sağ alanlarında fonksiyonel aktivite toplam hacim olarak artmış ve sol alanlarında ise azalmıştır. Kuneusta MI ortaya çıkmış ve lingual girus ile posterior singulatta ise MD ortaya çıkmıştır. DEHB'de IC-20 değerlendirildiğinde görsel ağın bilateral alanlarında fonksiyonel aktivite toplam hacim olarak artmıştır. Sağ fusiform girus, sağ lingual girus ve sağ orta temporal girusta MI ortaya çıkmıştır.

Bu konudaki literatür incelendiğinde, DEHB grubun sağ oksipital loba ait bazı bölgelerde hacim artışı izlenmiştir [248]. Görsel sistemlerde DEHB ile ilişkili olarak hiperaktivasyon gözlenmiştir [249]. Basit harf ayırma görevi esnasında DEHB’de sağa doğru görsel ağ asimetrisi şeklinde atipik görsel işleme ortaya çıkmıştır [161].

Bazal ganglionların temel anatomik yapıları kaudat, putamen, globus ve klastrumdur. Bu anatomik yapı pek çok alt bölgeyi kapsar. Sonuçlarımıza göre, DEHB’de fonksiyonel aktivite kontrol grubuna kıyasla bazal ganglion ağında (IC-11) sol bölgelerde toplam hacim olarak artmıştır ve sağ bölgelerde azalmıştır. MI kaudat, lateral ventrikül ve sol talamusta iken sağ talamus ve ekstra nükleer bölgede ise MD ortaya çıkmıştır.

Çeşitli çalışmalar DEHB ile ilişkili olarak bazal ganglionların alt bölgelerinde anormalliklerin meydana geldiğini göstermiştir. DEHB’li erkeklerde kaudat korpusunda ve başında bilateral olarak, bilateral anterior putamende, sol anterior globus pallidusta ve sağ ventral putamende hacim kompresyonu gözlenmiştir. DEHB’li kızlardaki bazal ganglion bölgelerinde değişiklik izlenmemiştir [250]. DEHB’li çocuklarda dinlenme halinde talamus ile bazal ganglion bölgeleri arasında azalmış fonksiyonel bağlantısallık meydana gelmiştir [106]. Sağ globus pallidus, putamen ve bilateral kaudatın hacminin azaldığı gözlenmiştir [184].

Sonuçlarımıza göre, toplam hacim olarak bakıldığında serebellum ağında (IC-13) kontrol grubuna kıyasla DEHB’de fonksiyonel aktivite sol alanlarda artmış ve sağ alanlarda ise azalmıştır. Sol dekliv, sağ piramis ve sağ tuberde MI gözlenirken ve sol dekliv piramis ve sol piramiste MD gözlenmiştir.

DEHB’li çocuklarla ilişkili çalışmalar yürüten farklı gruplardaki araştırmacılar vermiş bölgesine ait spesifik bölgelerde hacim azalması ile meydana gelen atipik yapılar bulmuşlardır [251]. DEHB grubunda striatum, globus pallidus ve serebellumda önemli ölçüde bölgesel az gelişmişlik gözlenmiştir [252]. Azalmış motor performansa dayanarak posterior putamen ve serebellum arasında artmış fonksiyonel bağlantısallık gösterilmiştir [189].

Sonuçlarımıza göre, toplam hacim olarak bakıldığında sensorimotor ağda (IC-10) kontrol grubuna kıyasla DEHB’de fonksiyonel aktivite sol bölgelerde değişmezken sağ bölgelerde azalmıştır. Dahası, kontrol grubuna kıyasla postcentral girusta MI ortaya

çıkılmış ve presentral girusta MD ortaya çıkmıştır. Sensorimotor ağa (IC-15) göre benzer bir karşılaştırma yapıldığında, DEHB’de sol bölgelerde fonksiyonel aktivite artmış ve sağ bölgelerde azalmıştır.

Literatürdeki DEHB’li erkeklerde sol sensorimotor kortekste (BA 6) ve sol lateral serebellumda artmış ALFF görülmüştür [88]. Tüm yaşlarda sessiz ağ ile sensorimotor ağ arasındaki fonksiyonel bağlantısallık DEHB’de azalırken kontrol grubunda artmıştır. Araştırmacılar bu bağlantıyı davranışsal ve bilişsel semptomlar ile ilişkilendirmişlerdir [112]. Sol amigdala, bilateral putamen, globus pallidus, beyin sapı gibi subkortikal alanlarda ve burada bahsedilmeyen pek çok diğer beyin bölgelerinde primer motor korteksin azalmış bağlantısallığı gözlenmiştir. Başka bir çalışmada beyin bölgelerinde primer motor korteks ile artmış fonksiyonel bağlantısallık gözlenmemiştir [253]. Sonuçlarımıza göre, toplam hacim olarak bakıldığında IC-26’ya göre kontrol grubuna kıyasla DEHB’de frontal ağda fonksiyonel aktivite sol alanlarda değişmezken sağ alanlarda azalmıştır. Dahası, orta frontal girus, inferior frontal girus ve superior frontal girusta MD ortaya çıkmıştır.

Görsel, parietal ve frontal korteksler insanlarda normalde dikkat yolağının bir parçası olarak tanımlanmaktadır. DEHB’li katılımcılarda DMN ve frontal kontrol ağlarında sağ inferior frontal girus ve bilateral prefrontal kortekste artmış fonksiyonel bağlantısallık bildirilmiştir [108]. DEHB’li erkeklerde toplam serebellar hacminin %8.3 daha küçük olduğu rapor edilmiştir ayrıca lobar volüm olarak sadece frontal loblarda önemli ölçüde bir azalma kaydedilmiştir [77].

Toplam hacim olarak sonuçlarımıza bakıldığında IC-23’e göre kontrol grubuna kıyasla DEHB’de temporal ağda fonksiyonel aktivite sol alanlarda artmış ve sağ alanlarda ise azalmıştır. Ayrıca, sol inferior parietal lobülde MI ve sağ inferior parietal lobül, sol postcentral girus ve sol presentral girusta MD bulunmuştur.

DEHB’de tanının, orbitofrontal, frontal, temporal ve oksipital korteksler ile amigdalayı kapsayan farklı fonksiyonel ağlardaki bölgelerarası bağlantısallık ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [254]. Önceki DEHB çalışmaları ile uyumlu olarak DEHB’li çocuklarda prefrontal, temporal ve oksipital korteks bölgeleri kapsayarak dinlenme halinde nodal etkinlikte önemli ölçüde değişikliklerin bulunduğu kaydedilmiştir [97]. Ağlar arasındaki değişikliklerin çoğu frontal ve temporal kortekslerde ve ayrıca kuneus, prekuneus ve

lingual bölgelerde bulunmuştur [255]. Dorsal dikkat ağı bilateral intraparietal sulkus (IPS) ile frontal göz alanlarını kapsarken, ventral dikkat ağı temporoparietal kavşağı ve ventral frontal korteksi dahil eder [256]. Dorsal ve ventral dikkat ağları beyindeki dikkat düzenleyici sistemlerinin temel elementleri olarak tanımlanmıştır [160].

Toplam hacim olarak sonuçlarımız değerlendirildiğinde IC-17'ye göre kontrol grubuna kıyasla DEHB'de dorsal dikkat ağında fonksiyonel aktivite sol alanlarda artmış ve sağ alanlarda azalmıştır. Ayrıca sağ postsentral girusta MI ortaya çıktı ve sol postsentral girus ile prekuneusta MD ortaya çıkmıştır. IC-19'a göre benzer bir karşılaştırma yapıldığında ise DEHB'de ventral dikkat ağında bilateral bölgelerde fonksiyonel aktivitenin azaldığı görülmüştür. Middle frontal girus, superior temporal girus ve presentral girusta MD gözlenmiştir. DEHB'li çocuklarda dorsal dikkat ağı (superior parietal korteks) bölgelerinde ve DMN'de fonksiyonel bağlantısallığın azaldığı bulunmuştur.

Literatüre göre orbitofrontal korteks ile pariyetal korteks arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın arttığı gözlenmiştir [257]. DEHB'li erişkinlerde dinlenme halinde fonksiyonel bağlantısallık önemli ölçüde azalmıştır. Ventral ile dorsal dikkat ağlarında dinlenme halinin azalmasının daha yüksek seviyede DEHB semptomları ile ilişkilendirildiği bildirilmiştir. DEHB'li çocuklarda DEHB'de ventral ağda hem hiperaktivasyon hem hipoaktivasyon bulgularının olduğu kaydedilmiştir. Ayrıca erişkinlerde görsel ağda ve dorsal dikkat ağında ve DMN'de DEHB ile ilişkili hiperaktivasyon gösterilmiştir [249]. Özellikle dikkat ve hafıza işleminin kontrolü olmak üzere, yüksek seviyede bilişsel fonksiyonlardan sorumlu yürütücü ağ dorsolateral prefrontal korteks ile posterior parietal korteksi kapsamaktadır [258].

Sonuçlarımızda toplam hacim olarak bakıldığında IC-16'ya göre kontrol grubuna kıyasla DEHB'de sol merkez yürütücü ağda fonksiyonel aktivite bilateral alanlarda artmıştır. Inferior parietal lobda MI gözlenmiştir. IC-24'e göre benzer bir karşılaştırma yapıldığında ise DEHB'de sağ merkez yürütücü ağda sol bölgelerde fonksiyonel aktivitenin arttığı her iki grupta sağ bölgelerde önemli aktivasyon değişikliklerinin gösterilemediği görülmüştür. Inferior parietal lob, inferior frontal girus ve orta frontal girusta MD gözlenmiştir. DEHB grubunda sol merkez yürütücü ağda superior, orta ve

inferior frontal giruslar ile daha güçlü bağlantısallık ve inferior pariyetal lobül ile daha zayıf bağlantısallık görülmüştür.

DEHB'li çocuklarda öbür yandan sağ yürütücü ağda ağ inferior pariyetal lobül ile prekuneus ile daha güçlü bağlantısallık gösterirken anterior singulat korteks ve medial frontal girus ile daha zayıf bağlantısallık göstermiştir [259]. DEHB'li kişilerde genel olarak yönetici fonksiyonlarda anormallik görülür. DEHB'li çocuklarda anterior prefrontal korteks ile sağ ventrolateral anterior prefrontal korteks arasında ve sol anterior PFC ile sağ inferior pariyetal lobül arasında azalmış bağlantısallık görülmüştür. Yönetici ağdaki bu bozuk bağlantısallık DEHB'in semptomları ile ilişkilendirilmiştir [98].

Literatür'de RSN'ler hakkında spektral güç dağılımı açısından sürekli düşük frekans olarak bahsedilmiştir [260].

Tez çalışmasında her bir ICA'nın zaman serisinin güç spektrumu grup farkları açısından karşılaştırılmıştır. Grup karşılaştırması için DEHB ve kontrol gruplarının spektrum ortalamaları alınmıştır. Her bir grup için sağlıklı ve DEHB'li çocukların zaman serisi uzaysal özellikleri arasındaki farklar karşılaştırılmış ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar bulunamamıştır. İki bağımsız bileşen arasındaki fonksiyonel ağ bağlantısallığı zaman serileri arasındaki korelasyon olarak tanımlanmıştır. Tüm bağımsız bileşenler arasında bir korelasyon matrisi hesaplanmış her bir gruba ait bağımsız bileşenler arasındaki fonksiyonel ağ bağlantısallığının ortalama korelasyon değerlerindeki fark sunulmuştur.

ICA temelli yapılan bu analizde RSN'leri oluşturan bağımsız bileşenler arasındaki korelasyon kontrol gruplarında yüksek ve DEHB gruplarında düşük çıkmıştır. Sonuç olarak DEHB'in nörofizyolojisinin anlaşılmasına yardımcı olabilmek için RSN'lerde meydana gelen değişiklikler incelenmiştir. Çalışmamızdaki mevcut bulgular DEHB'deki değişmiş nöral beyin organizasyonunun gitgide artan kanıtlarına katkıda bulunabilir. Bu hastalığın etiyolojisini daha iyi anlayabilmek için gelecekteki çalışmalarda RSN'lerin daha fazla sayıda kişiyle ve daha karşılaştırmalı bir şekilde incelenmesi bir hedef haline getirilmelidir.

fMRG çalışmaları literatürde son yıllarda artan bir ilgiye sahip olmakla birlikte DEHB hastalığının nörobiyolojik ve nörofizyolojik yapısının anlaşılabilmesi üzerine popüler bir araç olarak kullanılma potansiyeli yüksektir.

Tez çalışmasında DEHB hastalığı olan çocukların kontrol grubunu oluşturan normal gelişimli çocuklara göre beyin fonksiyonlarındaki değişiklikler pek çok analiz türü kullanılarak kapsamlı olarak araştırılmıştır. Tohum, ROI ve ICA temelli yaklaşımlar hassas istatistiksel testler ile değerlendirilerek grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar yapılmıştır. Analiz sonuçlarına göre DEHB grubu kontrol grubu ile kıyaslandığında DEHB hastalığının beyinde pek çok bölge ve ağda değişiklikler oluşturduğu görülmüştür. Elde edilen değişikliklerin literatürdeki benzer çalışmalar ile karşılaştırıldığında genel olarak uyumluluğu söz konusudur. Tez çalışmasında kaydedilen pek çok veriden çalışılabilir nitelikte olup kullanılan 20 DEHB ve 20 kontrol grubu verileri son derece hassas çekim şartlarında ve aynı çekim protokolü ile alınan gerçek verilerden oluşmaktadır. Bu paralelde elde edilen sonuçlarımız arasında DEHB ile ilişkili literatürde az çalışılmış bazı spesifik beyin bölgelerine ait sonuçlar da bulunmuştur. Bu durum yapılan çalışmanın sonuçlarının son derece kıymetli olduğunu gösterirken çocuklarda görülen DEHB hastalığının daha çok araştırılması gerektiğini de ortaya sermektedir. Bu tez çalışması ile fMRG analizleri konusunda önemli bir tecrübe elde edilmiş olup bu ve benzeri herhangi bir fMRG konusunda yeni araştırma çalışmaları gerçekleştirilmesine zemin oluşturulmuştur.

DEHB ile ilgili dinlenme hali fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarının gelecek yönelimleri; DEHB hastalığının alt tiplerinin çalışılması, tedavi sürecinde kullanılan ilaçların etkinliğinin araştırılması, yaş ve cinsiyet ayrımlarına göre hastalığın fonksiyonel değişimlerinin araştırılması, DEHB ile benzer semptomlara sahip diğer çocukluk çağı nörogelişimsel hastalıklardan ayırıcı tanısı üzerine çalışılması olarak öngörülebilir.

KAYNAKLAR

1. Raichle, M. E. (2006). Neuroscience. The brain's dark energy. **Science (New York, N.Y.)**, **314** (5803): 1249–1250.
2. Stark, C. E., & Squire, L. R. (2001). When zero is not zero: the problem of ambiguous baseline conditions in fMRI. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **98** (22): 127-60.
3. Strotzer, M. (2009). One century of brain mapping using Brodmann areas. **Klinische Neuroradiologie**, **19** (3): 179–186.
4. Buxton, R. B. (2009). Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging. Newyork: Cambridge University Press.
5. Goebel, R. (2007). Localization of Brain Activity using Functional Magnetic Resonance Imaging. In A. L. B. Leuven, M. K. Göttingen, & K. S. Heidelberg (Eds.), *Clinical Functional MRI* (pp. 10–51). Germany: Springer.
6. Bijsterbosch, J., Smith, S., & Beckmann, C. (2017). Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity. Oxford: OUP Oxford.
7. Miyapuram, K. P. (2008). Introduction to fMRI: experimental design and data analysise (pp. 36–55).
8. Matthews, P. M. (2001). An introduction to functional magnetic resonance imaging of the brain. In P. Jezzard, P. M. Matthews, & S. M. Smith (Eds.), *Functional MRI: An Introduction to Methods*. Oxford University Press.
9. Wang, J., Zuo, X., & He, Y. (2010). Graph-Based Network Analysis of Resting-State Functional MRI. **Frontiers in Systems Neuroscience**, **4** : 1–14.
10. Micheloyannis, S., Vourkas, M., Tsirka, V. and et al. (2009). The influence of ageing on complex brain networks: a graph theoretical analysis. **Human Brain Mapping**, **30**(1):200–208.
11. Bassett, D. S., Bullmore, E.T., Meyer-Lindenberg, A. and et al. (2009). Cognitive fitness of cost-efficient brain functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, **106** (28): 11747-11752.
12. Eguiluz, V. M., Chialvo, D. R., Cecchi, G. A., Baliki, M., & Apkarian, A. V. (2005). Scale-free brain functional networks. **Physical Review Letters**, **94** (1): 18102.

13. Pachou, E., Vourkas, M., Simos, P., Smit, D. and et al. (2008). Working memory in schizophrenia: an EEG study using power spectrum and coherence analysis to estimate cortical activation and network behavior. **Brain Topography**, **21** (2): 128–137.
14. Wang, L., Li, Y., Metzak, P., He, Y., & Woodward, T. S. (2010). Age-related changes in topological patterns of large-scale brain functional networks during memory encoding and recognition. **NeuroImage**, **50** (3): 862–872.
15. He, Y., Chen, Z., Gong, G., & Evans, A. (2009). Neuronal networks in Alzheimer's disease. **The Neuroscientist: A Review Journal Bringing Neurobiology, Neurology and Psychiatry**, **15** (4): 333–350.
16. Bassett, D. S., & Bullmore, E. T. (2009). Human brain networks in health and disease. **Current Opinion in Neurology**, **22** (4): 340–347.
17. Honey, C. J., Thivierge, J.-P., & Sporns, O. (2010). Can structure predict function in the human brain? **NeuroImage**, **52** (3): 766–776.
18. Supekar, K., Musen, M., & Menon, V. (2009). Development of Large-Scale Functional Brain Networks in Children. (K. J. Friston, Ed.) **PLoS Biology**. San Francisco, USA PLoS Biol 7:e1000158.
19. Fair, D. A., Cohen, A. L., Dosenbach, N.U.F., Church, J.A. and et al. (2008). The maturing architecture of the brain's default network. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **105** (10): 4028–4032.
20. Fair, D.A., Dosenbach, N.U.F., Church, J.A., Cohen, A.L. and et al. (2007). Development of distinct control networks through segregation and integration. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **104** (33): 13507–13512.
21. Gong, G., Rosa-Neto, P., Carbonell, F., Chen, Z.J., He, Y., & Evans, A. C. (2009). Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. **The Journal of Neuroscience**, **29**(50), 15684-15693.
22. Meunier, D., Achard, S., Morcom, A., & Bullmore, E. (2009). Age-related changes in modular organization of human brain functional networks. **NeuroImage**, **44** (3): 715–723.

23. Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, **1124** : 1–38.
24. Stam, C.J., Jones, B.F., Nolte, G., Breakspear, M., & Scheltens, P. (2007). Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. **Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)**, **17** (1): 92–99.
25. Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., & Bullmore, E. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. **The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience**, **26** (1): 63–72.
26. Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M. and et al. (2005). From The Cover: The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. **Proceedings of the National Academy of Sciences**. **102**(27), 9673-9678.
27. Mesulam, M.M. (1981). A cortical network for directed attention and unilateral neglect. **Annals of Neurology**, **10** (4): 309–325.
28. Bray, S., Chang, C., & Hoeft, F. (2009). Applications of multivariate pattern classification analyses in developmental neuroimaging of healthy and clinical populations. **Frontiers in Human Neuroscience**, **3**: 32.
29. Landini, L., Positano, V., & Santarell, M.F. (Eds.). (2005). *Advanced Image Processing in Magnetic Resonance Imaging*. London, UK: Taylor&Francis Group.
30. Filzmoser, P., Baumgartner, R., & Moser, E. (1999). A hierarchical clustering method for analyzing functional MR images. **Magnetic Resonance Imaging**, **17** (6): 817–826.
31. Goutte, C., Toft, P., Rostrup, E., Nielsen, F., & Hansen, L. K. (1999). On clustering fMRI time series. **NeuroImage**, **9** (3): 298–310.
32. Stanberry, L., Nandy, R., & Cordes, D. (2003). Cluster analysis of fMRI data using dendrogram sharpening. **Human Brain Mapping**, **20** (4): 201–219.
33. Barth, M., Diemling, M., & Moser, E. (1997). Modulation of signal changes in gradient-recalled echo functional MRI with increasing echo time correlate with model calculations. **Magnetic Resonance Imaging**, **15** (7): 745–752.

34. Baumgartner, R., Scarth, G., Teichtmeister, C., Somorjai, R., & Moser, E. (1997). Fuzzy clustering of gradient-echo functional MRI in the human visual cortex. Part I: reproducibility. **Journal of Magnetic Resonance Imaging : JMRI**, **7** (6): 1094–1101.
35. Baumgartner, R., Windischberger, C., & Moser, E. (1998). Quantification in functional magnetic resonance imaging: fuzzy clustering vs. correlation analysis. **Magnetic Resonance Imaging**, **16** (2): 115–125.
36. Fadili, M. J., Ruan, S., Bloyet, D., & Mazoyer, B. (2000). A multistep unsupervised fuzzy clustering analysis of fMRI time series. **Human Brain Mapping**, **10** (4): 160–178.
37. Fischer, H., & Hennig, J. (1999). Neural network-based analysis of MR time series. **Magnetic Resonance in Medicine**, **41** (1): 124–131.
38. Ngan, S. C., & Hu, X. (1999). Analysis of functional magnetic resonance imaging data using self-organizing mapping with spatial connectivity. **Magnetic Resonance in Medicine**, **41** (5): 939–946.
39. Çelik, T. (2008). Multipl Skleroz (MS) hastalarında motor uyarılara karşı beyinde oluşan aktivite değişikliklerinin fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile değerlendirilmesi (Doctoral dissertation, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi).
40. Hale, J. B., Reddy, L. A., Semrud-Clikeman, M., Hain, L.A. and et al. (2011). Executive impairment determines ADHD medication response: implications for academic achievement. **Journal of Learning Disabilities**, **44** (2): 196–212.
41. Polanczyk, G., & Rohde, L.A. (2007). Epidemiology of attention-deficit/hyperactivity disorder across the lifespan. **Current Opinion in Psychiatry**, **20** (4): 386–392.
42. Ougrin, D., Chatterton, S., & Banarsee, R. (2010). Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): review for primary care clinicians. **London Journal of Primary Care**, **3** (1): 45–51.
43. Turgay, A. (1997). Gençlerde dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB): sınıflandırma, tanı ve tedavide yenilikler. Ergenlikte Ruhsal Sorunlara Yaklaşımı (pp. 413–451). Ege Psikiyatri Sürekli Yayınlar.

44. Yıldız Miniksar, D., & Özel Özcan, Ö. (2015). Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu Tanısı (pp. 25–30). *Türkiye Klinikleri J Child Psychiatry-Special Topics* 2015.
45. Mukaddes, N. M. (2015). Yaşam Boyu Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu ve Eşlik Eden Durumlar. Nobel Tıp Kitabevleri.
46. Garnock-Jones, K. P., & Keating, G. M. (2009). Atomoxetine: a review of its use in attention-deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. ***Paediatric Drugs*, 11** (3): 203–226.
47. Nagamitsu, S., Yamashita, Y., Tanigawa, H. and et al. (2015). Upregulated GABA Inhibitory Function in ADHD Children with Child Behavior Checklist–Dysregulation Profile: 123I-Iomazenil SPECT Study. ***Frontiers in Psychiatry*, 6** (84).
48. Park, M.-H., Kim, J.-W., Yang, Y.-H., Hong, S.-B. and et al. (2012). Regional brain perfusion before and after treatment with methylphenidate may be associated with the G1287A polymorphism of the norepinephrine transporter gene in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. ***Neuroscience Letters*, 514** (2): 159–163.
49. Kim, B.-N., Kim, J.-W., Kang, H., Cho, S.-C. and et al. (2010). Regional differences in cerebral perfusion associated with the alpha-2A-adrenergic receptor genotypes in attention deficit hyperactivity disorder. ***Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 35** (5): 330–336.
50. Yildiz Oc, O., Agaoglu, B., Sen Berk, F., Komsuoglu, S., Karakaya, I., & Coskun, A. (2007). Evaluation of the effect of methylphenidate by computed tomography, electroencephalography, neuropsychological tests, and clinical symptoms in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A prospective cohort study. ***Current Therapeutic Research, Clinical and Experimental*, 68** (6): 432–449.
51. Langleben, D. D., Acton, P. D., Austin, G., Elman, I. and et al. (2002). Effects of methylphenidate discontinuation on cerebral blood flow in prepubescent boys with attention deficit hyperactivity disorder. ***Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine*, 43** (12): 1624–1629.
52. Akay, A. P., Kaya, G. C., Emiroglu, N.I., Aydin, A. and et al. (2006). Effects of long-term methylphenidate treatment: a pilot follow-up clinical and SPECT study. ***Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 30** (7): 1219–1224.

53. Spalletta, G., Pasini, A., Pau, F., Guido, G. and et al. (2001). Prefrontal blood flow dysregulation in drug naive ADHD children without structural abnormalities. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)**, **108** (10): 1203–1216.
54. Kim, B. N., Lee, J. S., Cho, S. C., & Lee, D. S. (2001). Methylphenidate increased regional cerebral blood flow in subjects with attention deficit/hyperactivity disorder. **Yonsei Medical Journal**, **42** (1): 19–29.
55. Gustafsson, P., Thernlund, G., Ryding, E., Rosen, I., & Cederblad, M. (2000). Associations between cerebral blood-flow measured by single photon emission computed tomography (SPECT), electro-encephalogram (EEG), behaviour symptoms, cognition and neurological soft signs in children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, **89** (7): 830–835.
56. Lou, Andresen, Steinberg, McLaughlin, & Friberg. (1998). The striatum in a putative cerebral network activated by verbal awareness in normals and in ADHD children. **European Journal of Neurology**, **5** (1): 67–74.
57. Amen, D. G., & Carmichael, B. D. (1997). High-resolution brain SPECT imaging in ADHD. **Annals of Clinical Psychiatry : Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists**, **9** (2): 81–86.
58. Forssberg, H., Fernell, E., Waters, S., Waters, N., & Tedroff, J. (2006). Altered pattern of brain dopamine synthesis in male adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. **Behavioral and Brain Functions : BBF**, **2**: 40.
59. Ernst, M., Kimes, A. S., London, E. D., Matochik, J. A., Eldreth, D., Tata, S., Contoreggi, C., Leff, M., & Bolla, K. (2003). Neural substrates of decision making in adults with attention deficit hyperactivity disorder. **The American Journal of Psychiatry**, **160** (6): 1061–1070.
60. Schweitzer, J.B., Lee, D.O., Hanford, R.B. and et al. (2003). A positron emission tomography study of methylphenidate in adults with ADHD: alterations in resting blood flow and predicting treatment response. **Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, **28** (5): 967–973.

61. Bouziane, C., Caan, M. W. A., Tamminga, H.G.H., Schranke, A. and et al. (2018). ADHD and maturation of brain white matter: A DTI study in medication naive children and adults. **NeuroImage: Clinical**, **17** : 53–59.
62. Schwenen, L. J. S., Hartman, C. A., Zwiers, M. P. and et al. (2016). Stimulant treatment history predicts frontal-striatal structural connectivity in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, **26** (4): 674–683.
63. Ameis, S.H., Lerch, J.P., Taylor, M.J. and et al. (2016). A Diffusion Tensor Imaging Study in Children With ADHD, Autism Spectrum Disorder, OCD, and Matched Controls: Distinct and Non-Distinct White Matter Disruption and Dimensional Brain-Behavior Relationships. **The American Journal of Psychiatry**, **173** (12): 1213–1222.
64. Cooper, M., Thapar, A., & Jones, D. K. (2015). ADHD severity is associated with white matter microstructure in the subgenual cingulum. **NeuroImage : Clinical**. **7**: 653-660.
65. Jacobson, L.A., Peterson, D.J., Rosch, K.S., Crocetti, D., Mori, S., & Mostofsky, S. H. (2015). Sex-Based Dissociation of White Matter Microstructure in Children With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, **54** (11): 938–946.
66. Lei, D., Ma, J., Du, X. and et al. (2014). Microstructural abnormalities in the combined and inattentive subtypes of attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. **Scientific Reports**, **4** : 6875.
67. Peterson, D.J., Ryan, M., Rimrodt, S.L., Cutting, L.E. and et al. (2011). Increased regional fractional anisotropy in highly screened attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). **Journal of Child Neurology**, **26** (10): 1296–1302.
68. Silk, T.J., Vance, A., Rinehart, N., Bradshaw, J.L., & Cunnington, R. (2009). White-matter abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. **Human Brain Mapping**, **30** (9): 2757–2765.

69. Hamilton, L.S., Levitt, J.G., O'Neill, J., Alger, J.R. and et al. (2008). Reduced white matter integrity in attention-deficit hyperactivity disorder. **Neuroreport**, **19** (17): 1705–1708.
70. Ashtari, M., Kumra, S., Bhaskar, S.L., Clarke, T., Thaden, E. and et al. (2005). Attention-deficit/hyperactivity disorder: a preliminary diffusion tensor imaging study. **Biological Psychiatry**, **57** (5): 448–455.
71. Liu, T., Chen, Y., Li, C., Li, Y., & Wang, J. (2017). Altered brain structural networks in attention deficit/hyperactivity disorder children revealed by cortical thickness. **Oncotarget**, **8** (27): 44785–44799.
72. Francx, W., Llera, A., Mennes, M., Zwiers, M.P. and et al. (2016). Integrated analysis of gray and white matter alterations in attention-deficit/hyperactivity disorder. **NeuroImage. Clinical**, **11** : 357–367.
73. Villemonteix, T., De Brito, S. A., Slama, H. and et al. (2015). Grey matter volume differences associated with gender in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: A voxel-based morphometry study. **Developmental Cognitive Neuroscience**, **14** : 32–37.
74. Lopez-Larson, M. P., King, J. B., Terry, J., McGlade, E. C., & Yurgelun-Todd, D. (2012). Reduced insular volume in attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatry Research**. **204**(1):32-39.
75. Batty, M. J., Liddle, E. B., Pitiot, A., Toro, R., Groom, M. J., Scerif, G., Liotti, M., Liddle, P. F., Paus, T., & Hollis, C. (2010). Cortical gray matter in attention-deficit/hyperactivity disorder: a structural magnetic resonance imaging study. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, **49** (3): 229–238.
76. Castellanos, F. X., & Tannock, R. (2002). Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes. **Nature Reviews. Neuroscience**, **3** (8): 617–628.
77. Mostofsky, S. H., Cooper, K. L., Kates, W.R. and et al. (2002). Smaller prefrontal and premotor volumes in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, **52** (8): 785–794.

78. Overmeyer, S., Bullmore, E. T., Suckling, J., Simmons, A., Williams, S. C., Santosh, P. J., & Taylor, E. (2001). Distributed grey and white matter deficits in hyperkinetic disorder: MRI evidence for anatomical abnormality in an attentional network. **Psychological Medicine**, **31** (8): 1425–1435.
79. Semrud-Clikeman, M., Steingard, R. J., Filipek, P. and et al. (2000). Using MRI to examine brain-behavior relationships in males with attention deficit disorder with hyperactivity. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, **39** (4): 477–484.
80. Castellanos, F. X., Giedd, J. N., Marsh, W. L., and et al. (1996). Quantitative brain magnetic resonance imaging in attention-deficit hyperactivity disorder. **Archives of General Psychiatry**, **53** (7): 607–616.
81. Gaddis, A., Rosch, K. S., Dirlikov, B., Crocetti, D. and et al. (2015). Motor overflow in children with attention-deficit/hyperactivity disorder is associated with decreased extent of neural activation in the motor cortex. **Psychiatry Res**, **233** (3): 488–495.
82. Li, Y., Li, F., He, N., Guo, L. and et al. (2014). Neural hyperactivity related to working memory in drug-naive boys with attention deficit hyperactivity disorder. **Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, **53** : 116–122.
83. Wang, S., Yang, Y., Xing, W., Chen, J. and et al. (2013). Altered neural circuits related to sustained attention and executive control in children with ADHD: An event-related fMRI study. **Clinical Neurophysiology**, **124** (11): 2181–2190.
84. Ma, J., Lei, D., Jin, X., Du, X. and et al. (2012). Compensatory brain activation in children with attention deficit/hyperactivity disorder during a simplified Go/No-go task. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)**, **119** (5): 613–619.
85. Cao, Q., Zang, Y., Zhu, C., Cao, X. and et al. (2008). Alerting deficits in children with attention deficit/hyperactivity disorder: event-related fMRI evidence. **Brain Research**, **1219** : 159–168.
86. Li, F., He, N., Li, Y., Chen, L., Huang, X. and et al. (2014). Intrinsic brain abnormalities in attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional MR imaging study. **Radiology**, **272** (2): 514–523.

87. Yang, H., Wu, Q.Z., Guo, L.T., Li, Q.Q. and et al. (2011). Abnormal spontaneous brain activity in medication-naïve ADHD children: a resting state fMRI study. **Neuroscience Letters**, **502** (2): 89–93.
88. Zang, Y.-F., He, Y., Zhu, C.-Z., Cao, Q.-J. and et al. (2007). Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. **Brain & Development**, **29** (2): 83–91.
89. Tian, L., Jiang, T., Wang, Y., Zang, Y., He, Y. and et al. (2006). Altered resting-state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. **Neuroscience Letters**, **400** (1–2): 39–43.
90. An, L., Cao, Q.-J., Sui, M.-Q., Sun, L., and et al. (2013). Local synchronization and amplitude of the fluctuation of spontaneous brain activity in attention-deficit/hyperactivity disorder: a resting-state fMRI study. **Neuroscience Bulletin**, **29** (5): 603–613.
91. Yu, X., Yuan, B., Cao, Q., An, L., Wang, P. and et al. (2016). Frequency-specific abnormalities in regional homogeneity among children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state fMRI study. **Science Bulletin**, **61** (9): 682–692.
92. Liu, D., Yan, C., Ren, J., Yao, L. and et al. (2010). Using Coherence to Measure Regional Homogeneity of Resting-State fMRI Signal. **Frontiers in Systems Neuroscience**, **4** (24): 1–9.
93. Cao, Q., Zang, Y., Sun, L., Sui, M., and et al. (2006). Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. **Neuroreport**, **17** (10): 1033–1036.
94. Saad, J. F., Griffiths, K. R., Kohn, M. R., Clarke, S., Williams, L. M., & Korgaonkar, M. S. (2017). Regional brain network organization distinguishes the combined and inattentive subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. **NeuroImage. Clinical**, **15** : 383–390.
95. Di Martino, A., Zuo, X.-N., Kelly, C., Grzadzinski, R. and et al. (2013). Shared and distinct intrinsic functional network centrality in autism and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, **74** (8): 623–632.

96. Fair, D. A., Posner, J., Nagel, B.J., and et al. (2010). Atypical default network connectivity in youth with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, **68** (12): 1084–1091.
97. Wang, L., Zhu, C., He, Y., Zang, Y., and et al. (2009). Altered small-world brain functional networks in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Human Brain Mapping**, **30** (2): 638–649.
98. Lin, H.-Y., Tseng, W.-Y. I., Lai, M.-C., Matsuo, K., & Gau, S. S.-F. (2015). Altered resting-state frontoparietal control network in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the International Neuropsychological Society : JINS**, **21** (4): 271–284.
99. Barber, A. D., Jacobson, L. A., Wexler, J. L., Nebel, and et al. (2015). Connectivity supporting attention in children with attention deficit hyperactivity disorder. **NeuroImage. Clinical**, **7** : 68–81.
100. Posner, J., Rauh, V., Gruber, A., Gat, and et al. (2013). Dissociable attentional and affective circuits in medication-naïve children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Psychiatry Research**, **213** (1): 24–30.
101. Chabernaud, C., Mennes, M., Kelly, C., Nooner, K., Di Martino, A., Castellanos, F. X., & Milham, M. P. (2012). Dimensional brain-behavior relationships in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, **71** (5): 434–442.
102. Costa Dias, T. G., Wilson, V. B., Bathula, D.R., and et al. (2013). Reward circuit connectivity relates to delay discounting in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology**, **23** (1): 33–45.
103. Mennes, M., Vega Potler, N., Kelly, C., Di Martino, A. and et al. (2011). Resting State Functional Connectivity Correlates of Inhibitory Control in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Frontiers in Psychiatry**, **2** (83): 1–17.
104. Sun, L., Cao, Q., Long, X., Sui, M., and et al. (2012). Abnormal functional connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug-naive boys with attention deficit hyperactivity disorder. **Psychiatry Research**, **201** (2): 120–127.

105. Mills, K., Bathula, D., Costa Dias, T. and et al. (2012). Altered Cortico-Striatal–Thalamic Connectivity in Relation to Spatial Working Memory Capacity in Children with ADHD. **Frontiers in Psychiatry**, **3** : 2.
106. Cao, X., Cao, Q., Long, X., Sun, L. and et al. (2009). Abnormal resting-state functional connectivity patterns of the putamen in medication-naive children with attention deficit hyperactivity disorder. **Brain Res**, **1303** : 195–206.
107. Sanefuji, M., Craig, M., Parlatini, V., Mehta, M.A. and et al. (2017). Double-dissociation between the mechanism leading to impulsivity and inattention in Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A resting-state functional connectivity study. **Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior**, **86** : 290–302.
108. Bos, D. J., Oranje, B., Achterberg, M., Vlaskamp, C. and et al. (2017). Structural and functional connectivity in children and adolescents with and without attention deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, **58** (7): 810–818.
109. Park, B.-Y., Hong, J., Lee, S.-H., & Park, H. (2016). Functional Connectivity of Child and Adolescent Attention Deficit Hyperactivity Disorder Patients: Correlation with IQ. **Frontiers in Human Neuroscience**, **10**: 565.
110. Ho, N. F., Chong, J. S., Koh, H. L., Koukouna, E. and et al. (2015). Intrinsic Affective Network Is Impaired in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **PLoS One**, **10** (9): e0139018.
111. Kessler, D., Angstadt, M., Welsh, R. C., & Sripada, C. (2014). Modality-Spanning Deficits in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Functional Networks, Gray Matter, and White Matter. **The Journal of Neuroscience**, **34** (50): 16555–16566.
112. Choi, J., Jeong, B., Lee, S. W., & Go, H.-J. (2013). Aberrant development of functional connectivity among resting state-related functional networks in medication-naive ADHD children. **PloS One**, **8** (12): e83516.
113. Qiu, M.-G., Ye, Z., Li, Q.-Y. and et al. (2011). Changes of brain structure and function in ADHD children. **Brain Topography**, **24** (3–4): 243–252.
114. Woods, R. P., Cherry, S. R., & Mazziotta, J. C. (1992). Rapid automated algorithm for aligning and reslicing pet images. **Journal of Computer Assisted Tomography**, **16** (4): 620–633.

115. Hajnal, J. V., Saeed, N., Soar, E. J., Oatridge, A., and et al. (1995). A registration and interpolation procedure for subvoxel matching of serially acquired mr images. **Journal of Computer Assisted Tomography**, **19** (2): 289–296.
116. Friston, K. J., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J. -B, Heather, J. D., & Frackowiak, R. S. J. (1995). Spatial registration and normalization of images. **Human Brain Mapping**. **3**(3): 165-189.
117. Friston, K. J., Williams, S., Howard, R. and al. (1996). Movement-related effects in fMRI time-series. **Magnetic Resonance in Medicine**. **35**(3):346-355.
118. Crinion, J., Ashburner, J., Leff, A., Brett, M. and et al. (2007). Spatial normalization of lesioned brains: Performance evaluation and impact on fMRI analyses. **Neuroimage**. **37** (3): 866-875.
119. Bandettini, P. A., Jesmanowicz, A., Wong, E. C., and et al. (1993). Processing strategies for time-course data sets in functional mri of the human brain. **Magnetic Resonance in Medicine**, **30** (2): 161–173.
120. Worsley, K. J., & Friston, K. J. (1995). Analysis of fMRI time-series revisited — Again. **NeuroImage**, **2** (3): 173–181.
121. Büchel, C., Wise, R. J. S., Mummery, C. J., Poline, J. B., & Friston, K. J. (1996). Nonlinear regression in parametric activation studies. **NeuroImage**, **4** (1): 60–66.
122. Maldjian, J.A., Laurienti, P.J., Kraft, R.A. and et al. (2003). An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. **NeuroImage**, **19** (3): 1233–1239.
123. Lancaster, J. L., Woldorff, M.G., Parsons, L.M., Liotti, M. and et al. (2000). Automated Talairach Atlas labels for functional brain mapping. **Human Brain Mapping**, **10** (3): 120–131.
124. Whitfield-Gabrieli, S., & Nieto-Castanon, A. (2012). : A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. **Brain Connectivity**, **2** (3): 125–141.
125. Behzadi, Y., Restom, K., Liou, J., & Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. **Neuroimage**, **37** (1): 90–101.

126. Birn, R. M., Diamond, J. B., Smith, M. A., & Bandettini, P. A. (2006). Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. **NeuroImage**, **31** (4): 1536–1548.
127. Fox, M. D., Zhang, D., Snyder, A. Z., & Raichle, M. E. (2009). The Global Signal and Observed Anticorrelated Resting State Brain Networks. **Journal of Neurophysiology**, **101** (6): 3270–3283.
128. Power, J. D., Barnes, K. A., Snyder, A. Z., Schlaggar, B. L., & Petersen, S. E. (2012). Spurious but systematic correlations in functional connectivity MRI networks arise from subject motion. **NeuroImage**, **59** (3): 2142–2154.
129. Van Dijk, K. R. A., Hedden, T., Venkataraman, A., Evans, K. C., Lazar, S. W., & Buckner, R. L. (2010). Intrinsic Functional Connectivity As a Tool For Human Connectomics: Theory, Properties, and Optimization. **Journal of Neurophysiology**, **103** (1): 297–321.
130. Weissenbacher, A., Kasess, C., Gerstl, F., Lanzenberger, R., Moser, E., & Windischberger, C. (2009). Correlations and anticorrelations in resting-state functional connectivity MRI: A quantitative comparison of preprocessing strategies. **NeuroImage**, **47** (4): 1408–1416.
131. Comon, P. (1994). Independent component analysis, A new concept? **Signal Processing**, **36** (287–314): .
132. Hyvärinen, A., Karhunen, J., & Oja, E. (2001). *Independent Component Analysis*. New York: Wiley.
133. Calhoun, V. D., Adali, T., Hansen, L. K., Larsen, J., & Pekar, J. J. (2003). ICA of functional MRI data: an overview. In *4th International Conference on Independent Component Analysis and Blind Source Separation* (pp. 281–288).
134. McKeown, M. J., Makeig, S., Brown, G. G., Jung, T. P., Kindermann, S. S., Bell, A. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Analysis of fMRI data by blind separation into independent spatial components. **Human Brain Mapping**, **6** (3): 160–188.
135. McKeown, M. J., & Sejnowski, T. J. (1998). Independent component analysis of fMRI data: Examining the assumptions. **Human Brain Mapping**, **6** (5–6): 368–372.

136. Biswal, B. B., & Ulmer, J. L. (1999). Blind source separation of multiple signal sources of fMRI data sets using independent component analysis. **Journal of Computer Assisted Tomography**, **23** (2): 265–271.
137. Petersen, K. S., Hansen, L. K., Kolenda, T., Rostrup, E., & Strother, S. C. (2000). On the Independent Components of Functional Neuroimages. *Third International Conference on Independent Component Analysis and Blind Source Separation*, 615–620.
138. Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., & Pekar, J. J. (2001). Spatial and temporal independent component analysis of functional MRI data containing a pair of task-related waveforms. **Human Brain Mapping**, **13** (1): 43–53.
139. Stone, J. V, Porrill, J., Buchel, C., & Friston, K. (1999). Spatial, temporal, and spatiotemporal independent component analysis of fMRI data. Proc. Leeds Statistical Research Workshop, 7–9.
140. Li, H., Correa, N. M., Rodriguez, P. A., Calhoun, V. D., & Adali, T. (2011). Application of independent component analysis with adaptive density model to complex-valued fMRI data. **IEEE Transactions on Bio-Medical Engineering**, **58** (10): 2794–2803.
141. Garvey Jennie, H. (2007). Independent component analysis by entropy maximization (infomax). Calhoun. Retrieved from <https://calhoun.nps.edu/handle/10945/3421>
142. Allen, E.A., Erhardt, E.B., Damaraju, E., Gruner, W. and et al. (2011). A baseline for the multivariate comparison of resting-state networks. **Frontiers in Systems Neuroscience**, **5** (2): 1-23.
143. Wise, R. G., Ide, K., Poulin, M. J., & Tracey, I. (2004). Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal. **NeuroImage**, **21** (4): 1652–1664.
144. Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., & Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. **AJNR. American Journal of Neuroradiology**, **22** (7): 1326–1333.
145. Mitra, P. P., Ogawa, S., Hu, X., & Ugurbil, K. (1997). The nature of spatiotemporal changes in cerebral hemodynamics as manifested in functional magnetic resonance imaging. **Magnetic Resonance in Medicine**, **37** (4):

511–518.

146. Fukunaga, M., Horovitz, S. G., van Gelderen, P., de Zwart, J. A., Jansma, J. M., Ikonomidou, V. N., Chu, R., Deckers, R. H. R., Leopold, D. A., & Duyn, J. H. (2006). Large-amplitude, spatially correlated fluctuations in BOLD fMRI signals during extended rest and early sleep stages. **Magnetic Resonance Imaging**, **24** (8): 979–992.
147. Gengec Benli, S., Icer, S., Gumus, K. Z., Ozmen, S. ve diğ erleri. (2016). Neural Correlates of Default Mode Network Connectivity in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. **Current Medical Imaging Reviews**, **13** (2): 185–194.
148. Icer, S., Gengec Benli, S., Gumus, K., Demirci, E. ve diğ erleri. (2017). Can Functional Connectivity at Resting Brain in ADHD Indicate the Impairments in Sensory-Motor Functions and Face/Emotion Recognition? **Journal of Medical and Biological Engineering**, **38** (1): 138–149.
149. Arnsten, A. F. T. (2006). Stimulants: Therapeutic actions in ADHD. **Neuropsychopharmacology : Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology**, **31** (11): 2376–2383.
150. Willcutt, E. G., Doyle, A. E., Nigg, J. T. and et al. (2005). Validity of the executive function theory of attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. **Biological Psychiatry**, **57** (11): 1336–1346.
151. Kelly, A. M. C., Margulies, D. S., & Castellanos, F. X. (2007). Recent advances in structural and functional brain imaging studies of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Current Psychiatry Reports**, **9** (5): 401–407.
152. Nigg, J. T., & Casey, B. J. (2005). An integrative theory of attention-deficit/hyperactivity disorder based on the cognitive and affective neurosciences. **Development and Psychopathology**, **17** (3): 785–806.
153. Schneider, M. F., Krick, C. M., Retz, W., Hengesch, G., Retz-Junginger, P., Reith, W., & Rosler, M. (2010). Impairment of fronto-striatal and parietal cerebral networks correlates with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) psychopathology in adults - a functional magnetic resonance imaging (fMRI) study. **Psychiatry Research**, **183** (1): 75–84.
154. Silk, T. J., Dair, V. A., Rinehart, N.J., Bradshaw, J.L., & Cunnington, R. (2008). Dysfunction in the fronto-parietal network in attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): An fMRI study. **Brain Imaging and Behaviour**, **2** : 123–131.

155. Rubia, K., Halari, R., Cubillo, A., Mohammad, A.-M., Brammer, M., & Taylor, E. (2009). Methylphenidate normalises activation and functional connectivity deficits in attention and motivation networks in medication-naive children with ADHD during a rewarded continuous performance task. **Neuropharmacology**, *57* (7–8): 640–652.
156. Rubia, K., Halari, R., Smith, A. B., Mohammad, M., Scott, S., & Brammer, M. J. (2009). Shared and disorder-specific prefrontal abnormalities in boys with pure attention-deficit/hyperactivity disorder compared to boys with pure CD during interference inhibition and attention allocation. **Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines**, *50* (6): 669–678.
157. Hill, D. E., Yeo, R. A., Campbell, R. A., Hart, B., Vigil, J., & Brooks, W. (2003). Magnetic resonance imaging correlates of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. **Neuropsychology**, *17* (3): 496–506.
158. Konrad, K., & Eickhoff, S. B. (2010). Is the ADHD brain wired differently? A review on structural and functional connectivity in attention deficit hyperactivity disorder. **Human Brain Mapping**, *31* (6): 904–916.
159. Deco, G., & Corbetta, M. (2011). The dynamical balance of the brain at rest. **Neuroscientist**, *17* (1): 107–123.
160. Castellanos, F. X., & Proal, E. (2012). Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model. **Trends Cogn Sci**, *16* (1): 17–26.
161. Hale, T. S., Kane, A. M., Kaminsky, O. and et al. (2014). Visual Network Asymmetry and Default Mode Network Function in ADHD: An fMRI Study. **Frontiers in Psychiatry**, *5*:81.
162. Stefanatos, G. A., & Wasserstein, J. (2001). Attention deficit/hyperactivity disorder as a right hemisphere syndrome. Selective literature review and detailed neuropsychological case studies. **Ann N Y Acad Sci**, *931* : 172–195.
163. Yang, S., Dong, X., Wang, S., Wu, T., Ren, Y., Wang, D., Tu, W., Yi, Y., & Zheng, A. (2013). [Altered patterns of functional connectivity of posterior cingulate cortex on resting-state magnetic resonance imaging in children with attention-deficit or hyperactivity disorder]. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**, *93* (24): 1881–1885.
164. Tian, L., Jiang, T., Liang, M., Zang, Y., He, Y., Sui, M., & Wang, Y. (2008). Enhanced resting-state brain activities in ADHD patients: A fMRI study.

- Brain and Development**, **30** (5): 342–348.
165. Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., & Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **100** (1): 253–258.
 166. Brumback, R. A., & Staton, R. D. (1982). Right hemisphere involvement in learning disability, attention deficit disorder, and childhood major depressive disorder. **Med Hypotheses**, **8** (5): 505–514.
 167. Weinberg, W. A., & Harper, C. R. (1993). Vigilance and its disorders. **Neurol Clin**, **11** (1): 59–78. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8441374>
 168. Fassbender, C., & Schweitzer, J. B. (2006). Is there evidence for neural compensation in attention deficit hyperactivity disorder? A review of the functional neuroimaging literature. **Clin Psychol Rev**, **26** (4): 445–465.
 169. Mitchell, W. G., Chavez, J. M., Baker, S. A., Guzman, B. L., & Azen, S. P. (1990). Reaction Time, Impulsivity, and Attention in Hyperactive Children and Controls: A Video Game Technique. **Journal of Child Neurology**, **5** (3): 195–204.
 170. Vogt, B. A., Finch, D. M., & Olson, C. R. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. **Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)**, **2** (6): 435–443.
 171. Leech, R., & Sharp, D. J. (2014). The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. **Brain : A Journal of Neurology**, **137** (Pt 1): 12–32.
 172. Mesulam, M. M. (1990). Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. **Annals of Neurology**, **28** (5): 597–613.
 173. Nielsen, F. Å., Balslev, D., & Hansen, L. K. (2005). Mining the posterior cingulate: Segregation between memory and pain components. **NeuroImage**, **27** (3): 520–532.
 174. Miller, E. K., Freedman, D. J., & Wallis, J. D. (2002). The prefrontal cortex: categories, concepts and cognition. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences**, **357** (1424): 1123–1136.
 175. Geschwind, N. (n.d.). The Development of the Brain and the Evolution of

Language.

176. Carlson, N. R. (2010). *Physiology of behavior*. **Physiology of Behavior** (Vol. 6). Retrieved from <http://books.google.com/books?id=jd1qAAAAMAAJ&pgis=1>
177. Reed, C. L., & Caselli, R. J. (1994). The nature of tactile agnosia: A case study. **Neuropsychologia**, **32** (5): 527–539.
178. Konrad, Neufang, Hanisch, Fink, & Herpertz-Dahlmann. (2006). Dysfunctional attentional networks in children with attention deficit/hyperactivity disorder: evidence from an event-related functional magnetic resonance imaging study. **Biological Psychiatry**, **59** (7): 643.
179. Jenkinson, M., & Smith, S. (2001). A global optimisation method for robust affine registration of brain images. **Medical Image Analysis**, **5** (2): 143–156.
180. Tavor, I., Parker Jones, O., Mars, R. B., Smith, S. M., Behrens, T. E., & Jbabdi, S. (2016). Task-free MRI predicts individual differences in brain activity during task performance. **Science (New York, N.Y.)**, **352** (6282): 216–220.
181. Sokunbi, M. O., Fung, W., Sawlani, V., Choppin, S. and et al. (2013). Resting state fMRI entropy probes complexity of brain activity in adults with ADHD. **Psychiatry Research**, **214** (3): 341–8.
182. Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z. and et al. (2001). A default mode of brain function. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, **98** (2): 676 LP-682. Retrieved from <http://www.pnas.org/content/98/2/676.abstract>
183. El-Sayed, E., Larsson, J. O., Persson, H. E., Santosh, P. J., & Rydelius, P. A. (2003). “Maturational lag” hypothesis of attention deficit hyperactivity disorder: an update. **Acta Paediatrica (Oslo, Norway : 1992)**, **92** (7): 776–784.
184. Silk, T. J., Vance, A., Rinehart, N., Bradshaw, J. L., & Cunnington, R. (2009). Structural development of the basal ganglia in attention deficit hyperactivity disorder: a diffusion tensor imaging study. **Psychiatry Research**, **172** (3): 220–225.
185. Rubia, K. (2007). Neuro-anatomic evidence for the maturational delay hypothesis of ADHD. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **104** (50): 19663–19664.

186. McCarthy, H., Skokauskas, N., Mulligan, A. and et al. (2013). Attention network hypoconnectivity with default and affective network hyperconnectivity in adults diagnosed with attention-deficit/hyperactivity disorder in childhood. **JAMA Psychiatry**, **70** (12): 1329–1337.
187. Raichle, M. E., & Snyder, A. Z. (2007). A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. **NeuroImage**, **37** (4): 1083–1089.
188. Fox, M. D., & Raichle, M. E. (2007). Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. **Nat Rev Neurosci**, **8** (9): 700–711.
189. Oldehinkel, M., Beckmann, C. F., Pruim, R.H.R. and et al. (2016). Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms Coincide With Altered Striatal Connectivity. **Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging**, **1** (4): 353–363.
190. McLeod, K.R., Langevin, L.M., Dewey and et al. (2016). Atypical within- and between-hemisphere motor network functional connections in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. **NeuroImage. Clinical**, **12** : 157–164.
191. Sripada, C., Kessler, D., Fang, Y., Welsh, R.C. and et al. (2014). Disrupted network architecture of the resting brain in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Human Brain Mapping**, **35** (9): 4693–4705.
192. Uytun, M.C., Karakaya, E., Oztop, D.B., and et al. (2017). Default mode network activity and neuropsychological profile in male children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. **Brain Imaging and Behavior**, **11** (6): 1561–1570.
193. Gur, R.C., Packer, I.K., Hungerbuhler, J.P., Reivich and et al. (1980). Differences in the distribution of gray and white matter in human cerebral hemispheres. **Science (New York, N.Y.)**, **207** (4436): 1226–1228.
194. Goldberg, E., & Costa, L. D. (1981). Hemisphere differences in the acquisition and use of descriptive systems. **Brain and Language**, **14** (1): 144–173.
195. Biswal, B. B., Van Kylen, J., & Hyde, J. S. (1997). Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps. **NMR Biomed**, **10** (4–5): 165–170.
196. American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and statistical manual of*

- mental disorders : DSM-IV-TR*. (4th Text R.). Washington, DC: American Psychiatric Association (APA). Retrieved from <http://dsm.psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890420249.dsm-iv-tr>
197. Pelc, K., Kornreich, C., Foisy, M. L., & Dan, B. (2006). Recognition of emotional facial expressions in attention-deficit hyperactivity disorder. **Pediatr Neurol**, **35** (2): 93–97.
 198. Phillips, M.L., Drevets, W.C., Rauch, S.L., & Lane, R. (2003). Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. **Biol Psychiatry**, **54** (5): 504–514.
 199. Sprengelmeyer, R., Rausch, M., Eysel, U. T., & Przuntek, H. (1998). Neural structures associated with recognition of facial expressions of basic emotions. **Proceedings of the Royal Society of London B: Biological Sciences**, **265** (1409): 1927–1931.
 200. Gauthier, I., Skudlarski, P., Gore, J. C., & Anderson, A. W. (2000). Expertise for cars and birds recruits brain areas involved in face recognition. **Nat Neurosci**, **3** (2): 191–197.
 201. Hoffman, E. A., & Haxby, J. V. (2000). Distinct representations of eye gaze and identity in the distributed human neural system for face perception. **Nat Neurosci**, **3** (1): 80–84.
 202. Haxby, J. V, Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2000). The distributed human neural system for face perception. **Trends Cogn Sci**, **4** (6): 223–233.
 203. Gobbini, M. I., & Haxby, J. V. (2007). Neural systems for recognition of familiar faces. **Neuropsychologia**, **45** (1): 32–41.
 204. Ichikawa, H., Nakato, E., Kanazawa, S., Shimamura, K. and et al. (2014). Hemodynamic response of children with attention-deficit and hyperactive disorder (ADHD) to emotional facial expressions. **Neuropsychologia**, **63** : 51–58.
 205. Malisza, K.L., Clancy, C., Shiloff, D., Holden, J. and et al. (2011). Functional magnetic resonance imaging of facial information processing in children with autistic disorder, attention deficit hyperactivity disorder and typically developing controls. **Int J Adolesc Med Health**, **23** (3): 269–277.
 206. Haxby, J. V, Hoffman, E. A., & Gobbini, M. I. (2002). Human neural systems for face recognition and social communication. **Biological Psychiatry**, **51** (1):

59–67.

207. Passarotti, A.M., Sweeney, J.A., & Pavuluri, M.N. (2010). Emotion processing influences working memory circuits in pediatric bipolar disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, **49** (10): 1064–1080.
208. Schulz, K. P., Bedard, A. C., Fan, J. and et al. (2014). Emotional bias of cognitive control in adults with childhood attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuroimage Clin**, **5** : 1–9.
209. Terry, D. P., Sabatinelli, D., Puente, A.N. and et al. (2015). A Meta-Analysis of fMRI Activation Differences during Episodic Memory in Alzheimer’s Disease and Mild Cognitive Impairment. **Journal of Neuroimaging : Official Journal of the American Society of Neuroimaging**, **25** (6): 849–860.
210. Montaldi, D., Spencer, T. J., Roberts, N., & Mayes, A. R. (2006). The neural system that mediates familiarity memory. **Hippocampus**, **16** (5): 504–520.
211. Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? **Nature Reviews. Neuroscience**, **2** (1): 51–61.
212. Bowles, B., Crupi, C., Mirsattari, S. M., Pigott and et al. (2007). Impaired familiarity with preserved recollection after anterior temporal-lobe resection that spares the hippocampus. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, **104** (41): 16382–16387.
213. Fuermaier, A. B. M. (2013). Source Discrimination in Adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder, **8** (5): e65134.
214. Beissner, F., & Baudrexel, S. (2014). Investigating the Human Brainstem with Structural and Functional MRI. **Frontiers in Human Neuroscience**, **8** : 1–2.
215. Blaizot, X., Mansilla, F., Insausti, A. M., Constans, J. M. and et al. (2010). The human parahippocampal region: I. Temporal pole cytoarchitectonic and MRI correlation. **Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)**, **20** (9): 2198–2212.
216. Makris, N., Seidman, L. J., Valera, E. M., Biederman, J. and et al. (2010). Anterior Cingulate Volumetric Alterations in Treatment-Naïve Adults With ADHD: A Pilot Study. **Journal of Attention Disorders**, **13** (4): 407–413.
217. Hagmann, P., Cammoun, L., Gigandet, X., Meuli, R. and et al. (2008). Mapping

- the structural core of human cerebral cortex. **PLoS Biology**, **6** (7): e159.
218. Helps, S., James, C., Debener, S., Karl, A., & Sonuga-Barke, E. J.S. (2008). Very low frequency EEG oscillations and the resting brain in young adults: a preliminary study of localisation, stability and association with symptoms of inattention. **Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria : 1996)**, **115** (2): 279–285.
 219. Castellanos, F.X., Margulies, D.S., Kelly, A.M.C. and et al. (2008). Cingulate - Precuneus Interactions: A New Locus of Dysfunction in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, **63** (3): 332–337.
 220. Uddin, L.Q., Kelly, A.M.C., Biswal, B.B. and et al. (2008). Network homogeneity reveals decreased integrity of default-mode network in ADHD. **Journal of Neuroscience Methods**, **169** (1): 249–254.
 221. Sonuga-Barke, E. J. S., & Castellanos, F. X. (2007). Spontaneous attentional fluctuations in impaired states and pathological conditions: A neurobiological hypothesis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, **31** (7): 977–986.
 222. Posner, J., Park, C., & Wang, Z. (2014). Connecting the dots: A review of resting connectivity MRI studies in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychology Review**, **24** (1): 3–15.
 223. Fair, D.A., Cohen, A.L., Power, J.D. and et al. (2009). Functional brain networks develop from a “local to distributed” organization. **PLoS Computational Biology**, **5** (5): e1000381.
 224. Thome, J., Ehlis, A.-C., Fallgatter, A.J. and et al. (2012). Biomarkers for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD). A consensus report of the WFSBP task force on biological markers and the World Federation of ADHD. **The World Journal of Biological Psychiatry : The Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry**, **13** (5): 379–400.
 225. Cleland, T. A., & Sethupathy, P. (2006). Non-topographical contrast enhancement in the olfactory bulb. **BMC Neuroscience**, **7** : 7.
 226. Halasz, N., & Shepherd, G. M. (1983). Neurochemistry of the vertebrate olfactory bulb. **Neuroscience**, **10** (3): 579–619.
 227. Hsia, A. Y., Vincent, J. D., & Lledo, P. M. (1999). Dopamine depresses synaptic inputs into the olfactory bulb. **Journal of Neurophysiology**, **82** (2): 1082–

- 1085.
228. Romanos, M., Renner, T.J., Schecklmann, M. and et al. (2008). Improved odor sensitivity in attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, **64** (11): 938–940.
229. Atanasova, B., Graux, J., El Hage, W. and et al. (2008). Olfaction: a potential cognitive marker of psychiatric disorders. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, **32** (7): 1315–1325.
230. Gansler, D. A., Fucetola, R., Kregel, M. and et al. (1998). Are there cognitive subtypes in adult attention deficit/hyperactivity disorder? **The Journal of Nervous and Mental Disease**, **186** (12): 776–781.
231. Karsz, F.R., Vance, A., Anderson, V.A., Brann, P.G., and et al. (2008). Olfactory impairments in child attention-deficit/hyperactivity disorder. **The Journal of Clinical Psychiatry**, **69** (9): 1462–1468.
232. Murphy, K. R., Barkley, R. A., & Bush, T. (2001). Executive functioning and olfactory identification in young adults with attention deficit-hyperactivity disorder. **Neuropsychology**, **15** (2): 211–220.
233. Schecklmann, M., Schenk, E., Maisch, A., Kreiker, S., Jacob, C., Warnke, A., Gerlach, M., Fallgatter, A. J., & Romanos, M. (2011). Altered frontal and temporal brain function during olfactory stimulation in adult attention-deficit/hyperactivity disorder. **Neuropsychobiology**, **63** (2): 66–76.
234. Lorenzen, A., Scholz-Hehn, D., Wiesner, C. D., Wolff, S. and et al. (2016). Chemosensory processing in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. **Journal of Psychiatric Research**, **76** : 121–127.
235. Posner, K., Melvin, G. A., Murray, D. W. and et al. (2007). Clinical presentation of attention-deficit/hyperactivity disorder in preschool children: the Preschoolers with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Treatment Study (PATs). **Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology**, **17** (5): 547–562.
236. Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E. and et al. (2001). Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. **Brain Research Bulletin**, **54** (3): 287–298.
237. Kim, H. (2010). Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. **NeuroImage**, **50** (4): 1648–1657.

238. Mayer, J. S., Roebroek, A., Maurer, K., & Linden, D. E. J. (2010). Specialization in the default mode: Task-induced brain deactivations dissociate between visual working memory and attention. **Human Brain Mapping, 31** (1): 126–
239. Mennes, M., Kelly, C., Zuo, X.-N., Di Martino, A. and et al. (2010). Inter-individual differences in resting-state functional connectivity predict task-induced BOLD activity. **NeuroImage, 50** (4): 1690–1701.
240. Sestieri, C., Corbetta, M., Romani, G. L., & Shulman, G. L. (2011). Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. **The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 31** (12): 4407–4420.
241. Yang, J., Weng, X., Zang, Y., Xu, M., & Xu, X. (2010). Sustained activity within the default mode network during an implicit memory task. **Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior, 46** (3): 354–366.
242. Anderson, J. S., Ferguson, M. A., Lopez-Larson, M., & Yurgelun-Todd, D. (2011). Connectivity gradients between the default mode and attention control networks. **Brain Connectivity, 1** (2): 147–157.
243. Wirth, M., Jann, K., Dierks, T., Federspiel, A., Wiest, R., & Horn, H. (2011). Semantic memory involvement in the default mode network: a functional neuroimaging study using independent component analysis. **NeuroImage, 54** (4): 3057–3066.
244. Geranmayeh, F., Brownsett, S. L. E., Leech, R., and et al. (2012). The contribution of the inferior parietal cortex to spoken language production. **Brain and Language, 121** (1): 47–57.
245. Spreng, R. N., Mar, R. A., & Kim, A. S. N. (2009). The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. **Journal of Cognitive Neuroscience, 21** (3): 489–510.
246. Esposito, F., Aragri, A., Latorre, V., Popolizio, T., and et al. (2009). Does the default-mode functional connectivity of the brain correlate with working-memory performances? **Archives Italiennes de Biologie, 147** (1–2): 11–20.
247. Anticevic, A., Repovs, G., Shulman, G. L., & Barch, D. M. (2010). When less is more: TPJ and default network deactivation during encoding predicts working memory performance. **NeuroImage, 49** (3): 2638–2648.

248. Wang, J., Jiang, T., Cao, Q., & Wang, Y. (2007). Characterizing anatomic differences in boys with attention-deficit/hyperactivity disorder with the use of deformation-based morphometry. **AJNR. American Journal of Neuroradiology**, **28** (3): 543–547.
249. Cortese, S., Kelly, C., Chabernaud, C., Proal, E., and et al. (2012). Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies. **The American Journal of Psychiatry**, **169** (10): 1038–1055.
250. Qiu, A., Crocetti, D., Adler, M., Mahone, E. M., Denckla, M. B., Miller, M. I., & Mostofsky, S. H. (2009). Basal ganglia volume and shape in children with attention deficit hyperactivity disorder. **The American Journal of Psychiatry**, **166** (1): 74–82.
251. Seidman, L. J., Valera, E. M., & Makris, N. (2005). Structural brain imaging of attention-deficit/hyperactivity disorder. **Biological Psychiatry**, **57** (11): 1263–1272.
252. Frodl, T., & Skokauskas, N. (2012). Meta-analysis of structural MRI studies in children and adults with attention deficit hyperactivity disorder indicates treatment effects. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, **125** (2): 114–126.
253. McLeod, K. R., Langevin, L. M., Goodyear, B. G., & Dewey, D. (2014). Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. **NeuroImage : Clinical**, **4** : 566–575.
254. Cocchi, L., Bramati, I. E., Zalesky, A., Furukawa, E., and et al. (2012). Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. **The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience**, **32** (49): 17753–17761.
255. Alonso, B. de C., Hidalgo Tobon, S., Dies Suarez, P. and et al. (2014). A multi-methodological MR resting state network analysis to assess the changes in brain physiology of children with ADHD. **PloS One**, **9** (6): e99119.
256. Farrant, K., & Uddin, L. Q. (2015). Asymmetric Development of Dorsal and Ventral Attention Networks in the Human Brain. **Developmental Cognitive Neuroscience**, **12** : 165–174.
257. Tomasi, D., & Volkow, N. D. (2012). Abnormal Functional Connectivity in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. **Biological Psychiatry**, **71** (5): 443–450.

258. Bressler, S. L., & Menon, V. (2010). Large-scale brain networks in cognition: emerging methods and principles. **Trends in Cognitive Sciences**, **14** (6): 277–290.
259. Czerniak, S. M. (2014). ADHD-200 Patient Characterization and Classification using Resting State Networks: A Dissertation.
260. Cole, D. M., Smith, S. M., & Beckmann, C. F. (2010). Advances and Pitfalls in the Analysis and Interpretation of Resting-State fMRI Data. **Frontiers in Systems Neuroscience**, **4** : 1–15.



EKLER

EK1: Yıkıcı davranım bozuklukları için DSM-IV'e dayalı tarama ve değerlendirme ölçeği

	Sorunun derecesi			
	Yok	Biraz	Fazla	Çok fazla
	(0)	(1)	(2)	(3)
I. BÖLÜM				
DİKKATSİZLİK				
1. Dikkatini ayrıntılara veremez ya da etkinliklerde dikkatsizce hahatalar yapar.	()	()	()	()
2. Üzerine aldığı görevlerde ya da oynadığı oyunlarda dikkatini sürdürmede zorluk çeker.	()	()	()	()
3. Kendisine doğrudan hitap edildiğinde dinlemiyormuş gibi görünür	()	()	()	()
4. Yönergeleri gerektiği gibi izlemez ve okul ödevlerini, ufak tefek işleri ya da işyerindeki görevlerini tamamlayamaz.	()	()	()	()
5. Görev ve etkinlikleri düzenlemekte zorluk çeker.	()	()	()	()
6. Uzun süreli dikkat gerektiren (okul ödevi- ev ödevi gibi) kaçınır.	()	()	()	()
7. Üzerine aldığı görevlerde ya da etkinliğe ait eşyaları (kalem- kitap- oyuncak araç-gereç gibi) kaybeder.	()	()	()	()
8. Dikkati kolayca dağılır.	()	()	()	()
9. Günlük etkinliklerde unutkandır.	()	()	()	()
AŞIRI HAREKETLİLİK	()	()	()	()
10. Elleri ayakları kıpır kıpırdır ya da oturduğu yerde kıpırdanır.	()	()	()	()
11. Sınıfta ya da oturması gereken diğer durumlarda yerinde oturmaz.	()	()	()	()
12. Uygun olmayan durumlarda sağa sola koşuşturur ya da tırmanır (Gençlerde ya da erişkinlerde huzursuzluk ile sınırlı olabilir)	()	()	()	()
13. Sakince oyun oynamakta ya da boş zaman etkinliklerine katılmakta güçlük çeker	()	()	()	()
14. Hep hareket halindedir ya da motor takmış gibi hareket eder.	()	()	()	()
15. Çok konuşur.	()	()	()	()
DÜRTÜSELLİK	()	()	()	()
16. Sorulan soru tamamlanmadan yanıt verir.	()	()	()	()

17. Sırasını beklemede güçlük çeker.				
18. Başkalarının sözünü keser ya da yaptıklarının arasına girer. (Başkalarının konuşmalarına ya da oyunlarına burnunu sokar.)	()	()	()	()
II. BÖLÜM	()	()	()	()
19. Kontrolünü kaybeder.	()	()	()	()
20. Erişkinlerle tartışır.	()	()	()	()
21. Kurallara ve isteklere karşı çıkar ya da reddeder.	()	()	()	()
22. Başkalarını isteyerek rahatsız eder.	()	()	()	()
23. Hataları ya da yanlış davranışları için başkalarını suçlar	()	()	()	()
24. Alıngandır ve başkaları tarafından kolayca kızdırılır.	()	()	()	()
25. Kızgın ve güceniktir.	()	()	()	()
26. Çoğu zaman kincidir ve intikam almak ister	()	()	()	()
III. BÖLÜM	()	()	()	()
A-İnsanlara ve hayvanlara karşı saldırganlık	()	()	()	()
27. Kabadayılık eder, tehdit eder ya da gözdağı verir.	()	()	()	()
28. Kavga dövüş başlatır.	()	()	()	()
29. Başkalarına ciddi bir şekilde fiziksel zarar vererek silah (sopa-taş-kırık şişe-bıçak) kullanır.	()	()	()	()
30. İnsanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	()	()	()	()
31. Hayvanlara fiziksel olarak acımasız davranır.	()	()	()	()
32. Başkalarının gözü önünde hırsızlık (saldırganlıkla soygun, çanta kapıp kaçma, tehdit ile soyma, silahlı soygun) yapar.	()	()	()	()
33. Başka birisini cinsel etkinlikte bulunmak için zorlar.	()	()	()	()
B-Mala zarar verme	()	()	()	()
34. Ciddi hasar vermek amacıyla yangın çıkarır.	()	()	()	()
35. Başkalarının malına mülküne isteyerek zarar verir.(yangın dışında)	()	()	()	()
C-Dolandırıcılık ya da hırsızlık	()	()	()	()
36. Başkalarının evine, binasına ya da aracına zorla girer.	()	()	()	()
37. Bir şey elde etmek, bir çıkar sağlamak ya da sorumluluklardan kaçmak için yalan söyler. (başkalarını atlatır)	()	()	()	()

38. Hiç kimse görmeden değerli şeyler çalar. (mağazalardan mal çalma)	()	()	()	()
D-Kuralları ciddi biçimde bozma	()	()	()	()
39. 13 yaşından öncesinden başlayarak ailenin yasaklarına karşın geceyi dışarıda geçirir.	()	()	()	()
40. Anne-Babasının ya da onların yerini tutan kişilerin evinde yaşarken en az iki kez geceleyin evden kaçmış olma (ya da uzun süreli dönmemişse bir kez).	()	()	()	()
41. 13 yaş öncesinden başlayarak okuldan kaçma.	()	()	()	()

EK2: Connors öğretmen derecelendirme ölçeği

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
	(0)	(1)	(2)	(3)
1. Kıpır kıpırdır, yerinde duramaz.	()	()	()	()
2. Zamansız ve uyumsuz sesler çıkarır.	()	()	()	()
3. İstekleri hemen yerine getirilmelidir.	()	()	()	()
4. Bilmiş tavırları vardır, bilgiçlik taslar.	()	()	()	()
5. Aniden patlar, ne yapacağı belli olmaz.	()	()	()	()
6. Eleştiriyi kaldıramaz.	()	()	()	()
7. Dikkati dağınıktır, uzun sürmez.	()	()	()	()
8. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Somurtur, surat asar.	()	()	()	()
11. Bir anı bir anını tutmaz, duyguları çabuk değişir.	()	()	()	()
12. Kavgacıdır.	()	()	()	()
13. Büyüklerin sözünden çıkmaz.	()	()	()	()
14. Hareketlidir, durmak-oturmak bilmez.	()	()	()	()
15. Heyecana kapılıp, düşünmeden hareket eder.	()	()	()	()
16. Öğretmenin ilgisi hep üzerinde olsun ister.	()	()	()	()
17. Görüldüğü kadarıyla arkadaşlık grubuna alınmıyor.	()	()	()	()
18. Görüldüğü kadarıyla başka çocuklar tarafından kolaylıkla yönlendiriliyor.	()	()	()	()
19. Oyun kurallarına uymaz, mızıkçıdır.	()	()	()	()
20. Görüldüğü kadarıyla liderlik özelliğinden yoksundur.	()	()	()	()
21. Başladığı işin sonunu getiremez.	()	()	()	()
22. Olduğundan daha küçükmüş gibi davranır.	()	()	()	()
23. Hatalarını kabul etmez, suçu başkalarının üzerine atar.	()	()	()	()
24. Diğer çocuklarla iyi geçinemez.	()	()	()	()
25. Sınıf arkadaşlarıyla yardımlaşmaz.	()	()	()	()
26. Zorluklardan hemen yılar.	()	()	()	()
27. Öğretmenle işbirliğine girmez.	()	()	()	()
28. Zor öğrenir.	()	()	()	()

EK3: Conners anne-baba derecelendirme ölçeği

	Hiçbir zaman	Nadiren	Sıklıkla	Her zaman
	(0)	(1)	(2)	(3)
1. Eli boş durmaz sürekli bir şeylerle oynar.	()	()	()	()
2. Büyüklere karşı arsız ve küstah davranır.	()	()	()	()
3. Arkadaşlık kurmada ve sürdürmede zorlanır.	()	()	()	()
4. Çabuk heyecanlanır, ataktır.	()	()	()	()
5. Her şeye karışır ve her şeyi yönetmek ister.	()	()	()	()
6. Bir şeyler çiğner veya emer.(parmak, giysi, örtü vb.)	()	()	()	()
7. Sık sık ve kolayca ağlar.	()	()	()	()
8. Her an sataşmaya hazırdır.	()	()	()	()
9. Hayallere dalar.	()	()	()	()
10. Zor öğrenir.	()	()	()	()
11. Kıpır kıpırdır, tez canlıdır.	()	()	()	()
12. Ürkektir.(yeni durum, insan ve yerlerden)	()	()	()	()
13. Yerinde duramaz, her an harekete hazırdır.	()	()	()	()
14. Zarar verir.	()	()	()	()
15. Yalan söyler, masallar uydurur.	()	()	()	()
16. Utangaçtır.	()	()	()	()
17. Yaşlılarından daha sık başını derde sokar.	()	()	()	()
18. Yaşlılarından farklı konuşur.(çocuksu, kekeleme, zor anlaşılma)	()	()	()	()
19. Hatalarını kabullenmez, başkalarını suçlar.	()	()	()	()
20. Kavgacıdır.	()	()	()	()
21. Somurtkan ve asık suratlıdır.	()	()	()	()
22. Çalma huyu vardır.	()	()	()	()
23. Söz dinlemez, isteksiz ya da zorla dinler.	()	()	()	()
24. Başkalarına göre endişelidir.(yalnız kalma, hastalık, ölüm konusunda)	()	()	()	()
25. Başladığı bir işin sonunu getiremez.	()	()	()	()

26. Hassastır, kolay incinir.	()	()	()	()
27. Kabadayılık taslar, başkalarını rahatsız eder.	()	()	()	()
28. Tekrarlayıcı, durduramadığı hareketleri vardır.	()	()	()	()
29. Kaba ve acımasızdır.	()	()	()	()
30. Yaşına göre daha çocuksudur.	()	()	()	()
31. Dikkati kolay dağılır ya da uzun süre toplayamaz.	()	()	()	()
32. Baş ağrıları olur.	()	()	()	()
33. Ruh halinde ani ve göze batan değişiklikler olur.	()	()	()	()
34. Kurallar ve kısıtlamalardan hoşlanmaz, uymaz.	()	()	()	()
35. Sürekli kavga eder.	()	()	()	()
36. Kardeşleriyle iyi geçinemez.	()	()	()	()
37. Zora gelemez.	()	()	()	()
38. Diğer çocukları rahatsız eder.	()	()	()	()
39. Genelde hoşnutsuz bir çocuktur.	()	()	()	()
40. Yeme sorunları vardır.(iştahsızlık, yemek sırasında sofradan sık sık kalkma)	()	()	()	()
41. Karın ağrıları olur.	()	()	()	()
42. Uyku sorunları vardır.(uykuya kolay dalamaz, geceleri kalkar, erken uyanır)	()	()	()	()
43. Çeşitli ağrı ve sancıları olur.	()	()	()	()
44. Bulantı ve kusmaları olur.	()	()	()	()
45. Aile içinde daha az kayırdığını düşünür.	()	()	()	()
46. Övünür, böbürlenir.	()	()	()	()
47. İtilip kakılmaya müsaittir.	()	()	()	()
48. Dışkılama sorunları vardır.(sık ishaller, kabızlık ve düzensiz tuvalet alışkanlığı)	()	()	()	()

EK4: Broadmann alanlar listesi

BA. 1 (L). Birincil somatosensori korteks	BA.33 (R). Anterior singulat korteks
BA. 1 (R). Birincil somatosensori korteks	BA.34 (L). Anterior singulat korteks
BA.10 (L). Birincil prefrontal korteks	BA.34 (R). Anterior entorhinal korteks
BA.10 (R). Anterior prefrontal korteks	BA.35 (L). Perirhinal korteks
BA.11 (L). Orbitofrontal korteks	BA.35 (R). Perirhinal korteks
BA.11 (R). Orbitofrontal korteks	BA.36 (L). Parahipokampal korteks
BA.13 (L). Insular korteks	BA.36 (R). Parahipokampal korteks
BA.13 (R). Insular korteks	BA.37 (L). Fusiform girus
BA.17 (L). Birincil görsel korteks	BA.37 (R). Fusiform girus
BA.17 (R). Birincil görsel korteks	BA.38 (L). Temporopolar alan
BA.18 (L). İkincil görsel korteks	BA.38 (R). Temporopolar alan
BA.18 (R). İkincil görsel korteks	BA.39 (L). Angular girus
BA.19 (L). Assosiasyon görsel korteks	BA.39 (R). Angular girus
BA.19 (R). Assosiasyon görsel korteks	BA.4 (L). Birincil motor korteks
BA.2 (L). Birincil somatosensori korteks	BA.4 (R). Birincil motor korteks
BA.2 (R). Birincil somatosensori korteks	BA.40 (L). Subramarjinal girus
BA.20 (L). Inferior temporal girus	BA.40 (L). Subramarjinal girus
BA.20 (R). Inferior temporal girus	BA.41 (L). Birincil işitsel korteks
BA.21 (L). Middle temporal girus	BA.41 (R). Birincil işitsel korteks
BA.21 (R). Middle temporal girus	BA.42 (L). Birincil işitsel korteks
BA.22 (L). Superior temporal girus	BA.42 (R). Birincil işitsel korteks
BA.22 (R). Superior temporal girus	BA.43 (L). Subcentral alan
BA.23 (L). Ventral posterior singulat korteks	BA.43 (R). Subcentral alan
BA.23 (R). Ventral posterior singulat	BA.44 (L). IFC pars opercularis
BA.24 (L). Ventral anterior singulat korteks	BA.44 (R). IFC pars opercularis
BA.24 (R). Ventral anterior singulat korteks	BA.45 (L). IFC pars triangularis
BA.25 (L). Subgenual korteks	BA.45 (R). IFC pars triangularis
BA.25 (R). Subgenual korteks	BA.46 (L). Dorsolateral prefrontal korteks
BA.27 (L). Piriform korteks	BA.46 (R). Dorsolateral prefrontal korteks
BA.27 (R). Piriform korteks	BA.47 (L). Inferior prefrontal girus
BA.28 (L). Posterior entorhinal korteks	BA.47 (R). Inferior prefrontal girus
BA.28 (R). Posterior entorhinal korteks	BA.5 (L). Somatosensori assosiasyon korteks
BA.29 (L). Retrosplenial singulat korteks	BA.5 (R). Somatosensori assosiasyon korteks
BA.29 (R). Retrosplenial singulat korteks	BA.6 (L). Premotor korteks
BA.30 (L). Singulat korteks	BA.6 (R). Premotor korteks
BA.30 (R). Singulat korteks	BA.7 (L). Somatosensori assosiasyon korteks
BA.31 (L). Dorsal posterior singulat korteks	BA.7 (L). Somatosensori assosiasyon korteks
BA.31 (R). Dorsal posterior singulat korteks	BA.8 (L). Dorsal frontal korteks
BA.32 (L). Dorsal anterior singulat korteks	BA.8 (R). Dorsal frontal korteks
BA.32 (R). Dorsal anterior singulat korteks	BA.9 (L). Dorsolateral prefrontal korteks
BA.33 (L). Anterior singulat korteks	BA.9 (R). Dorsolateral prefrontal korteks

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı, Soyadı: Şerife GENGEÇ BENLİ
 Uyruğu: Türkiye (T.C.)
 Doğum Tarihi ve Yeri: 1986-Kayseri
 Email: serifegengec@erciyes.edu.tr
 Telefon: +90 352 207 66 66 - 32985
 Yazışma Adresi: Erciyes Üni. Müh. Fakültesi, Biyomedikal Müh. Bölümü,
 Talas/Kayseri

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet
Yüksek Lisans	ERÜ Fen Bilimleri Enstitüsü	2012
Lisans	ERÜ Müh. Fak. Elektrik-Elektronik Müh.,	2009

TEZLER

Yüksek Lisans: Akciğer Seslerinden İşaret İşleme Teknikleri Kullanarak Özellik Çıkarma ve Sınıflandırma

Doktora: Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Dinlenme Hali Fonksiyonel MR Görüntülemenin Kliniğe Katkısının Görüntü İşleme Teknikleri ile Araştırılması

İŞ DENEYİMLERİ

Yıl	Kurum	Görev
2012-Halen:	Erciyes Üni. Mühendislik Fak. Biyomedikal Müh.	Araştırma Görevlisi
2010-2012:	ANKA Elektrik-Elektronik Otomasyon San ve Tic. Ltd. Şti.	Elektrik-Elektronik Mühendisi

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

SCI, SSCI, AHCI İndekslerine Giren Dergilerde Yayınlanan Makaleler

- Icer, S., Gengec Benli, S., Gumus, K., Demirci, E., Ozmen, S., & Doganay, S. (2017). Can Functional Connectivity at Resting Brain in ADHD Indicate the Impairments in Sensory-Motor Functions and Face/Emotion Recognition? **Journal of Medical and Biological Engineering**, **38** (1): 138–149. doi:10.1007/s40846-017-0289-2
- Uytun, M. C., Karakaya, E., Oztop, D. B., Gengec, S., Gumus, K., Ozmen, S., Doganay, S., Icer, S., Demirci, E., & Ozsoy, S. D. (2017). Default mode network activity and neuropsychological profile in male children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder and conduct disorder. **Brain Imaging and Behavior**, **11** (6): 1561–1570. doi:10.1007/s11682-016-9614-6
- Gengec Benli, S., Icer, S., Gumus, K. Z., Ozmen, S., Doganay, S., Koc, G., Oztop, D., & Coskun, A. (2016). Neural Correlates of Default Mode Network Connectivity in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder. **Current Medical Imaging Reviews**, **13** (2): 185–194. doi:10.2174/1573405612666160606144408
- İçer, S., & Gengeç, Ş. (2014). Classification and analysis of non-stationary characteristics of crackle and rhonchus lung adventitious sounds. **Digital Signal Processing**, **28** : 18–27. doi:10.1016/j.dsp.2014.02.001

Hakemli Kongre/Sempozyumların Bildiri Kitaplarında Yer Alan Yayınlar

- İçer S., Acer İ., Gengeç Benli Ş., Özmen S., Coşkun A., "Assessment of Head Movement in Resting State fMRI Data with Regional Homogeneity (REHO)", II. International Scientific and Vocational Studies Congress(BILMES 2018), Nevşehir, 5-8 Temmuz 2018, s.1249-1253
- İçer S., Gengeç Benli Ş., Özmen S., Coşkun A., "Preliminary Study of Head Motion Connectivity in Resting State Functional MR Images", ICAT'18 International Conference on Advanced Technologies, Antalya, 28 Nisan - 1 Mayıs 2018, s.1032-1034.
- Gengeç Benli Ş., İçer S., Özmen S., "The Examining Changes in Basal Ganglia and Cerebellar Networks at Rest in Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder", ICAT'18 International Conference on Advanced Technologies, Antalya, 28 Nisan - 1 Mayıs 2018, s.133-133.

- İçer S., Baş A., Gengeç Benli Ş., Özmen S., Coşkun A., "fMRG görüntülerinde Afni ile Reho kullanılarak baş hareketlerinin değerlendirilmesi", 16. Ulusal Sinirbilim Kongresi, İstanbul, 20-23 Mayıs 2018, s.122-122
- Gengeç Benli Ş., İçer S., Özmen S., "Differences of functional activity in sensory-motor networks at rest in children with attention deficit hyperactivity disorder", ESMRMB 2017 34th Annual Scientific Meeting, Barcelona, İSPANYA, 19-21 Ekim 2017, s.S557-S558
- Gengeç Benli Ş., İçer S., Gümüş K.Z., Özmen S., Demirci E., Doğanay S., "Examination of default mode networks in children with attention deficit and hyperactivity disorder by independent component technique", 14. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Ankara, 26 Mayıs - 29 Haziran 2016, cilt.10, no.1, s.S25-S25
- İçer S., Gengeç Benli Ş., Demirci E., Gümüş K.Z., Doğanay S., "Erken Şizofreni Hastalığında Beyin Bağlantısallığının Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Araştırılması", BİYOMUT 2016, İzmir, 3-5 Kasım 2016, ss.1-1
- Gengeç Benli Ş., İçer S., Demirci E., Gümüş K.Z., Doğanay S., "Erken Başlangıçlı Şizofreni Hastalığında Dinlenme Durum Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi ile Elde Edilmesi", TIPTEKNO 2016, Antalya, 27-29 Ekim 2016, s.176-180.
- Gengeç Benli Ş., İçer S., Gümüş K.Z., Özmen S., Koç G., Doğanay S., et al., "Exploring Default Mode Connectivity using Region of Interest Analysis in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder", Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi, Muğla, 15-18 Ekim 2015, s.1-1.
- Gengeç Ş., İçer S., Gümüş K.Z., Doğanay S., Özmen S., Koç G., et al., "Evaluation of Attention Deficit and Hyperactivity Disorder at Rest by Functional MRI", 13. Ulusal Sinirbilim Kongresi, Konya, 30 Nisan - 3 Mayıs 2015, cilt.9, no.1, s.59-59.
- İçer S., Gengeç Ş., Kanbay A., "KOAH Hastalığı Akciğer Seslerinin Özellik Çıkarımında Hilbert Huang Dönüşümü", Tıp Teknolojileri Ulusal Kongresi, 16. Biyomedikal Mühendisliği Ulusal Toplantısı, TIPTEKNO 2011, BİYOMUT 2011, Bildiri Kitabı, Antalya, 13-16 Ekim 2011, s.258-261.