

## Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Varsayılan Ağlardaki Bağlantısallığın İlgi Alanı Analizi ile İncelenmesi

### Exploring Default Mode Connectivity using Region of Interest Analysis in Children with Attention Deficit and Hyperactivity Disorder

Şerife Gengeç<sup>1</sup>, Semra İçer<sup>1</sup>, K. Ziya Gümüş<sup>2</sup>, Sevgi Özmen<sup>3</sup>, Gonca Koç<sup>4</sup>, Selim Doğanay<sup>4</sup>, B. Didem Öztıp<sup>3</sup>

1. Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Erciyes Üniversitesi

{serifegengec, ksemra38}@gmail.com

2. Tıbbi Görüntüleme Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erciyes Üniversitesi

kzgumus@gmail.com

3. Çocuk Psikiyatri Bölümü, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Turkey

drsevgiozmen@gmail.com, dboztop@hotmail.com

4. Tıp Fakültesi, Radyoloji Bölümü, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Turkey

ggulkoc@gmail.com, selimdoganay@gmail.com

#### Özetçe

Bu ön çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı konulan (9-16) yaş arası 13 çocuk ile aynı yaş aralığında ve aynı sayıdaki kontrol grubunun dinlenme-hali fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile beyin varsayılan mod ağı (DMN) fonksiyonel bağlantılarının ROI-to-ROI analiz metodu ile incelenmesi amaçlanmıştır. Uzaysal ve zamansal önışleme aşamalarının sırasıyla gerçekleştirildiği fonksiyonel MR (fMR) görüntülerine DMN'nin temel bileşenlerinden olan dinlenme durumu medial prefrontal korteks (MPFC) ve posteriyör singulat korteks (PCC), sağ inferior paryetal lob (sağ IPL) ve sol inferior paryetal lob (sol IPL) beyin bölgeleri seçilerek ikinci seviye analiz yapılmıştır. Kontrol ve ADHD grubunda fonksiyonel aktivite, anatomik bölgelerle ilişkilendirilerek incelenmiş ve anlamlı sonuçlar elde edilmiştir. DEHB grubunda kontrol grubuna göre DMN bölgelerinden sağ ve sol inferior paryetal lob arasında bağlantısallığın belirgin şekilde arttığı ve diğer DMN bölgeleri arasındaki bağlantısallığın ise azaldığı sonucu elde edilmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu; dinlenme-durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme; default mode network; ROI-to-ROI analizi.

#### Abstract

In this preliminary study, functional connectivities among brain default mode network (DMN) regions were aimed to investigate using resting-state functional magnetic resonance imaging. 13 children diagnosed with ADHD whose ages are between 9 and 16 and 13 healthy controls in the same ages were studied using ROI-to-ROI analysis method. Major Default Mode Networks(DMN) investigated were medial prefrontal cortex (MPFC), Posterior cingulate cortex, right parietal cingulate

lobe (right IPL) and left parietal cingulate lobe (left IPL). The group level comparison was performed on functional MR images after spatial and temporal preprocessing. Functional activities of control and DEHB groups were examined and meaningful results were obtained associating with anatomical regions. In the ADHD group, increased connectivity between right inferior parietal lobe and left inferior parietal lobe and decreased connectivity between other DMN regions were obtained significantly compared to the control group.

**Keywords:** Attention deficit and hyperactivity disorder; resting-state functional magnetic resonance imaging; default mode network; ROI-to-ROI analysis.

#### 1. Giriş

Çocukluk çağının en sık teşhis edilen, nöropsikiyatrik hastalıklarından birisi olan DEHB, kalıcı ve sürekli dikkat süresinin kısalığı, engellenmeye yönelik denetim eksikliği nedeniyle davranışlarda ve bilişsel süreçlerde ortaya çıkan ataklık ve huzursuzluktur [1]

DEHB'de tanı psikiyatrik muayene, psikolojik değerlendirmeler (testler, ölçekler ve araçlar) ve DSM V tanı ölçütleri kullanılarak nitel olarak konulabilmekle birlikte [2,3], kesin tanı koyduracak herhangi bir laboratuvar testi, beyin görüntüleme yöntemi ya da psikolojik test bulunmamaktadır. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, nörogörüntüleme yöntemleri (Beyin Tomografisi (BT), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), MR ve fMR görüntüleme DEHB ile ilgili değerli bilgiler verebilmektedir.

fMR görüntüleme; dinlenme halinde (resting-state) veya bir görev ile aktif haldeki beyni izlemede kullanılan, beyin dokusuna ulaşan kandaki oksijen miktarının değişimine (Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)) dayalı ölçüm yapan

## Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

bir MR görüntüleme tekniğidir. Beynin dinlenme halinde veya bir görev halinde farklı bölgeleri aktiftir. Aktif olan bu bölgelerin diğer bölgelere göre daha çok oksijene ihtiyaç duymasıyla artan kan akımı ve kan miktarına bağlı olarak beyin aktif bölgelerindeki deoksihemoglobin artışı sinyal değişikliklerine neden olur ve beynin fonksiyonel haritalamasına imkan sağlar. BOLD sinyal değişikliğinin amplitudu düşük olup yaklaşık %1-5 civarında olup MR sinyalinde %2-4 oranında bir artış gözlenmektedir.

Dinlenme-hali fMRG'de, beyin dinlenme halinde diğer bir deyişle spesifik olarak belirli bir görevle meşgul olmadığı anda aktif olan ağları incelenir. Özellikle son yıllarda yapılan literatür çalışmalarında dinlenme halinde aktif olan beyin ağları farklı rahatsızlıklarda (DEHB, Alzheimer, madde bağımlılığı, şizofreni, epilepsi, ...) sağlıklı bireylere göre farklı karakteristikler gösterdiği vurgulanmaktadır [5-8]. Dinlenme durumunda aktif olan birçok ağ mevcutken bu ağlardan sadece DMN'de beyin aktif haldeyken aktivasyonu sönümlenmektedir diğer ağların aktivasyonu ise artmaktadır.

Dinlenme-hali fMRG'de, hasta gözü kapalı, hareketsiz ve dinlenme halinde iken MR çekimi yapılır ve elde edilen spontan düşük frekanslı (0.01-0.1Hz) dalgalanmalara odaklanılır.

İlk olarak, Biswal (1995, 1997) dinlenme halinde sol ve sağ motor kortekste spontan fMRG sinyali zaman serisinin yüksek korelasyon gösterdiğini rapor etti.

Literatüre bakıldığında; Sokunbi ve ark. 2013 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada [9], görev-tabanlı DEHB fMRG çalışmalarının sonuçlarının birbiriyle çelişkili çıkabildiğini (örneğin, azalmış frontal aktivite [10] ve artmış frontal aktivite [11] belirtmiştir [9]. Bu tutarsızlığın farklı görevler, bir veya daha fazla ilave hastalığa sahip olma ve farklı yaşlara sahip hastalardan dolayı olabileceği vurgulanmıştır. Diğer taraftan çok benzer görevlerin kullanıldığı çalışmalarda bile (örneğin, Schulz ve ark.[11] ile Tamm ve ark. [12] çalışmalarında) çok benzer görevler kullanılmıştır farklı sonuçlar elde edilebilmiştir. Bu iki çalışmada, hastaların performans stratejileri ve görevlerdeki çok ince farklar çelişkilerin sebebi olabilir. Bu nedenle, DEHB'nin fizyolojik belirteçlerini ve nörolojik bulgularını güvenilir olarak elde etmek görev tabanlı çalışmalar ile zor olabilir.

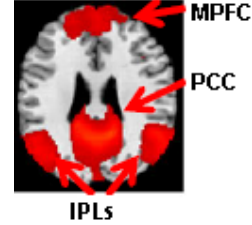
Dinlenme-hali fMR görüntüleme çalışmaları, görev tabanlı çalışmalardaki birçok farklılıktan kaynaklanabilecek görüntüye dair farklı fonksiyonel bilgilerin bertaraf edilmesi ve beyin için sinyalleri ile elde edilen teknik olması sebebiyle DEHB hastalarında beyindeki fonksiyonel anormallikler üzerine alternatif bir yaklaşım olarak önerilmiş ve dinlenme-hali fMRG verilerinin beyindeki ağlar arasındaki fonksiyonel bağlantı desenlerini elde etmek için güvenilir bir yöntem olabileceği belirtilmiştir [9,13].

Fair ve ark. Yaş aralığı (7-16) olan 23 ADHD'li çocuk ve ergen, 23 kontrol grubu çocuk ve ergenden oluşan topluluk ile yaptığı tohum tabanlı çalışmada DEHB'li çocuklarda ve ergenlerde, DMN bölgesine dahil olan PCC ve mPFC bölgeleri arasında azalmış bağlantısallık olduğunu belirtmişlerdir [14]. Sun ve ark. yaş aralığı (11-16) olan 19 ADHD'li çocuk, 23 kontrol grubu çocuk ile yaptığı dorsal anterior cingulate cortex (dACC)'nin tohum olarak seçtiği çalışmada kontrol grubu ile ADHD'li grup karşılaştırıldığında ADHD'lide (dACC) bölgesi ile DMN bölgeleri (MPFC, PCC) arasında negatif dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallığın (RSFC) belirgin şekilde azaldığını belirtmişlerdir[15].

Anatomik olarak ayrı beyin bölgelerinin nöral aktivitelerinin birbirleriyle zamanla bağımlılık göstermeleri

olarak tanımlanan işlevsel bağlantısallık ile DMN bölgelerinin (Şekil-1) RO-to ROI analizinin gerçekleştirilmesi ve elde edilen parametrelerin karşılaştırılması hedeflenmektedir.

Literatürde DMN bölgelerinden MPFC için BA (10, 24, 32), PCC bölgesi için BA (23, 29, 30, 31), sağ IPL için BA (39R, 40R), sol IPL için BA (39L, 40L) tanımlanmaktadır [16].



Şekil 1: DMN bölgeleri

## 2. Yöntem

### 2.1. MR Çekimi ve Veri Seti

Bu çalışmada, yaş aralığı 9-16 arasında olan, DSM-V'e göre ilk kez DEHB tanısı alan, IQ düzeyi 80 ve üstü olan, ek fiziksel, metabolik, nörolojik ve psikiyatrik bozukluğu olmayan 13 çocuk DEHB grubunu, DEHB tanısı konulmayan ancak diğer özellikleri DEHB grubuyla aynı olan on üç çocuk ise kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Dinlenme-hali fMR çekimleri için Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi Radyoloji Bölümü'nün 1.5 Tesla SIEMENS MR cihazı kullanılmış olup fonksiyonel çekim (BOLD-EPI) 9.44 dk sürmüştür. Herbir deneğin fonksiyonel görüntüleri 205 volüm ve her volüm 40 kesitten oluşmuştur. Anatomik görüntüleme için T1-ağırlıklı MPRAGE sekansı kullanılmıştır. Deneklerden çekim boyunca hareketsiz kalmaları, gözlerini kapamaları ve spesifik bir şey düşünmemeleri istenmiştir.

Fonksiyonel görüntüler ile görüntü analizinin yapılabilmesi için öncelikle MATLAB tabanlı istatistiksel parametrik haritalama (Statistical Parametric Mapping - SPM) programı kullanılarak bölüm 2.2'de belirtilen uzaysal ön görüntü işleme prosedürleri uygulanmıştır. Elde edilen görüntülere sırasıyla zamansal ön işleme, birinci seviye analiz ve ikinci seviye analiz uygulanmıştır. Bu çalışma Erciyes Üniversitesi etik kurulu tarafından 2015/27 karar no ile onaylanmıştır

### 2.2. Uzaysal Ön işleme

2 boyutlu DICOM formatından 3 boyutlu .nii 'Neuroimaging Informatics Technology Initiative' formatına çevrilen fonksiyonel görüntüler üzerine yapılan ön işleme aşamaları aşağıda kısaca özetlenmiştir:

**Kafa hareketlerinin düzeltilmesi:** Görüntü kalitesine en fazla zarar veren ve görüntü olarak açığa çıkan kafa hareketlerinin etkisini için ardı ardına gelen fonksiyonel görüntü hacimleri tek bir referans hacimle bağdaştırılır. Birinci hacme en uygun eşleşmeyi sağlayan translasyon ve rotasyon parametreleri belirlenir.

**İşlevsel ve yapısal bağdaştırma:** Kafa hareketi düzeltilen fonksiyonel görüntüler, aktivasyonların nöroanatomi ile bağlantısını sağlayabilmek için aynı deneğin yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüsüne bağlanır.

**Normalleştirme:** Yüksek çözünürlüklü T1 görüntüleri T1 ağırlıklı standart beyin şablonuna normalize edilir. Bu işlem, aynı çalışma içinde denekler arası karşılaştırma veya farklı çalışmalarla karşılaştırma yapabilmek için her deneğin beyinin aynı boyut ve şekilde olmasını sağlar.

## Biyomedikal Ölçüm 1

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

**Segmentasyon:** Beyin anatomik yapısını ak madde, gri madde ve beyin-omurilik sıvısı olarak ayırmaktadır.

**Yumuşatma:** Uzaysal filtreleme ile görüntüdeki bozucu etki yok edilerek yanlış pozitif sonuçlar azaltılır ve hata daha normal hale gelir.

### 2.3. Zamansal Önişleme

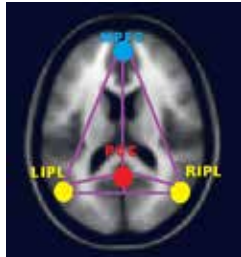
Görüntülere uzaysal önişleme sonrasında kalp atımı ve solunuma bağlı daha yüksek (>0.3 Hz) frekanslı osilasyonların girişimini önlemek ve spontan osilasyonlu dinlenme frekansı olan 0.01-0.1 Hz aralığındaki işaretleri değerlendirmek için belirlenen bu değer aralığında band geçiren filtre uygulanmıştır. Bu aşama için tohum tabanlı analiz metodunun zamansal önişleme olanağı kullanılmıştır.

### 2.4. İstatistiksel Analiz

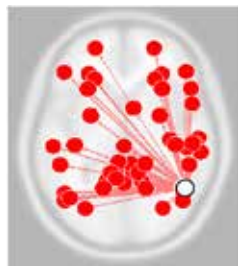
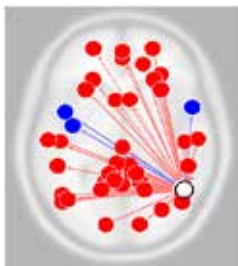
Tohum tabanlı analiz metodu kullanılarak birey analizi yapabilmek için birinci seviye analiz ve grup karşılaştırması için ikinci seviye analiz ile istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. ROI-ROI, tohum-voksel ve voksel-voksel işlevsel bağlantısallık analizine olanak tanıyan, dinlenme durumu kayıtlarında veya bloklar arasında dinlenme olduğudurumlarda kullanılabilen, modele dayalı tohum tabanlı metod ile ROI-to-ROI analizi gerçekleştirilmiştir. Voksel düzeyinde uncorrected threshold  $p < 0.001$  ve küme düzeyinde FWE ( $p < 0.05$ ) anlamlılık değeri ile değerlendirme yapılmıştır.

## 3. Sonuç ve tartışma

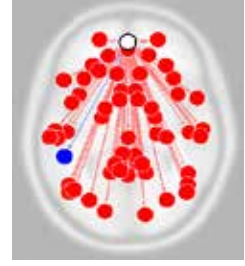
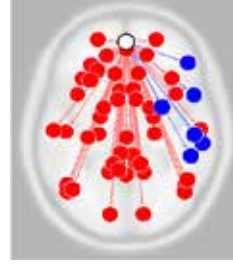
Uzaysal ve zamansal önişleme aşamaları sırasıyla gerçekleştirilen fonksiyonel görüntülere birinci seviye ve ikinci seviye analizleri uygulanmıştır. ROI-to ROI analiz metodu kullanılarak yapılan analizde grup analizi sonucu DEHB ve kontrol grubu için sırasıyla dinlenme durumu DMN bölgeleri (Şekil-2) ROI olarak seçildiğinde diğer DMN bölgeleri ile olan bağlantısallık sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Tablo 1'e bakıldığında bağlantısallık analizi sonucu DEHB grubunda kontrol grubuna göre DMN bölgelerinden sağ ve sol parietal lob arasında T değerinde anlamlı oranda artış gözlenirken, diğer DMN bölgeleri arasında azalış gözlenmektedir.



Şekil 2: DMN bölgeleri temsili ROI-to-ROI analizi



Şekil 3(a): Kontrol Grubu Şekil 3(b): DEHB Grubu  
(Şekil 3: Sağ IPL ile ROI-to-ROI analizi)



Şekil 4(a): Kontrol Grubu Şekil 4(b): DEHB Grubu  
(Şekil 4: MPFC ile ROI-to-ROI analizi)

Şekil-3 ve Şekil-4 incelendiğinde sırasıyla sağ IPL ve MPFC bölgelerinin tohum olarak seçildiği analiz sonucunda kontrol ve DEHB grubunun birbirinden anlamlı farklılıkları olduğu görülmektedir. Gerçekleştirilen bu çalışmada DMN bölgeleri sırasıyla ROI olarak seçildiğinde ilişki olarak  $T > 10$  büyüklüğüne sahip bölgeler seçildiğinde kontrol ve DEHB grubunda bölge ve büyüklüklerinde anlamlı farklılıklar görülmektedir.

Seçilen tohuma göre kontrol ve DEHB grubu için ilişkili beyin bölgeleri arasındaki ilişkinin analizi ise aşağıdaki gibi özetlenmiştir. Dinlenme durumu MPFC için kontrol grubunda sol retrosplenial singulat korteks BA(29L), orbitofrontal korteks BA(11R), angular gyrus (30L) DEHB grubunda ise sol anterior prefrontal korteks (30L) bölgeleri arasında yüksek bağlantısallık elde edilmiştir. MPFC'nin kontrol grubunda DMN'nin bileşenlerinden olan dinlenme durumu PCC bölgesine ait BA(29L) ile ve dinlenme durumu sol inferior parietal lob bölgesine ait BA(39L) ile yüksek korelasyon gösterirken DEHB'de önemli düşüş görülmektedir.

Dinlenme durumu PCC için kontrol grubunda sağ ve sol dorsal posterior singulat korteks BA (31R, 31L), sağ ve sol angular gyrus BA(39R, 39L), sağ ventral posterior singulat korteks (23R), dinlenme durumu sağ inferior parietal lob, left parietal lob DEHB grubunda ise sağ ve sol dorsal posterior singulat korteks BA(31R, 31L), sağ ve sol ventral posterior singulat korteks BA(23R, 23L), sağ ve sol singulat korteks BA(30R, 30L) bölgeleri arasında yüksek bağlantısallık elde edilmiştir. Kontrol grubu dinlenme durumu sağ inferior parietal lob ile yüksek korelasyon gösterirken DEHB grubunda ciddi düşüş görülmektedir.

Dinlenme durumu sağ inferior parietal lob için kontrol grubunda sağ angular gyrus BA(39R), dinlenme durumu PCC, dinlenme durumu sol inferior parietal lob bölgesi, sağ somatosensoryel korteks BA(7R), DEHB grubunda ise sağ angular gyrus BA(39R), dinlenme durumu sol inferior parietal lob, sağ supramarginal gyrus BA(40R), sol angular gyrus BA(39L), sağ ve sol dorsal posterior singulat korteks BA(31R, 31L), sağ ve sol somatosensoryel korteks BA(7R, 7L), posterior singulat korteks (PCC) bölgeleri arasında yüksek bağlantısallık elde edilmiştir.

Dinlenme durumu sol inferior parietal lob için kontrol grubunda sol angular gyrus BA(39L), sağ dorsal posterior singulat korteks BA(31R), sağ angular gyrus BA(39R), sağ ventral posterior singulat korteks BA(23R), dinlenme durumu, sol inferior parietal lob, sol somatosensoryel korteks BA(7L), DEHB grubunda ise sol sağ ve sol angular gyrus BA(39R, 39L), sol somatosensoryel korteks BA(7L) bölgeleri arasında yüksek bağlantısallık elde edilmiştir. Bu çalışmada literatürde de belirtildiği gibi DEHB grubunda genel anlamda DMN

**Biyomedikal Ölçüm 1**

2. Gün / 16 Ekim 2015, Cuma

bölgeleri arasında bağlantısallığın azaldığı[14] sağ ve sol inferior parietal lob arasında ise bağlantısallığın arttığı belirlenmiştir.

Tablo 1: DMN bölgelerinin birbirleri arasındaki ROI-to-ROI analizi istatistiksel değerlendirme sonucu

Kaynak	Hedef: MPFC				Hedef: PCC			
	Kontrol		ADHD		Kontrol		ADHD	
	Beta	T(12)	Beta	T(12)	Beta	T(12)	Beta	T(12)
MPFC	0	0	0	0	0.4	6.06	0.29	5.85
PCC	0.4	6.06	0.29	5.85	0	0	0	0
Sağ IPL	0.20	4.42	0.07	1.71	0.38	13.2	0.35	8.89
Sol IPL	0.29	5.46	0.19	4.85	0.53	9.04	0.42	7.55
	Hedef: Sağ IPL				Hedef: Sol IPL			
	Kontrol		ADHD		Kontrol		ADHD	
	Beta	T(12)	Beta	T(12)	Beta	T(12)	Beta	T(12)
MPFC	0.20	4.42	0.07	1.71	0.29	5.46	0.19	4.85
PCC	0.38	13.2	0.35	8.89	0.53	9.04	0.42	7.55
Sağ IPL	0	0	0	0	0.50	11	0.51	12.4
Sol IPL	0.50	11	0.51	12.4	0	0	0	0

**4. Kaynakça**

- [1] Karakaş S., *Kognitif Nörobilimler*, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., Ankara, 2010.
- [2] Faraone S.V., Biederman J., What is the prevalence of adult ADHD? Results of a population screen of 966 adults, *Journal of Attention Disorders (J Atten Disord.)*, 9,2, 384-91, (2005)
- [3] Milberger S., Biederman J., Faraone SV., Guite J., Tsuang MT., Pregnancy, delivery and infancy complications and attention deficit hyperactivity disorder: issues of gene-environment interaction, *Biological Psychiatry (Biol Psychiatry)*, 41,65-75,(1997)
- [4] Rosazza C., Minati, L., Resting-state brain networks: literature review and clinical applications, *Neurological Sciences (Neurol Sci)*, 32, 5, 773-785, (2011)
- [5] Holtbernd F., Eidelberg D., Functional brain networks in movement disorders: recent advances. *Current Opinion in Neurology*, 25, 4, 392-401, (2012)
- [6] Li R., Wu, X., Chen, K., Fleisher, A. S., Reiman, E. M., Yao, L. Alterations of Directional Connectivity among Resting-State Networks in Alzheimer Disease, *American Journal of Neuroradiology (AJNR Am J Neuroradiol)*, 34, 340-345, (2012)
- [7] Venkataraman, A., Whitford, T. J., Westin, C. F., Golland, P., & Kubicki, M. (2012). Whole brain resting state functional connectivity abnormalities in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 139(1-3), 7-12.
- [8] Wurina Z.Y.F., Zhao S.G., Resting-state fMRI studies in epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 28, 4, 449-455, (2012)
- [9] Sokunbi M.O., Fung W., Sawlani V., Choppin S., Linden D.E.J., Thome J., Resting State fMRI entropy probes complexity of brain activity in adults with ADHD, *(Psychiatry Research: Neuroimaging)*, 214(3), 341-348, 2013.
- [10] Rubia K., Overmeyer S., Taylor E., Hypofrontality in attention deficit hyperactivity disorder during higher-order motor control: a study with functional MRI, *American Journal of Psychiatry (Am J Psychiatry)*, 156, 891-896, (1999)
- [11] Schulz K.P., Fan J., Tang C.Y.,Newcorn, J.H., Buchsbaum, M.S., Cheung, A.M., Halperin, J.M. Response inhibition in adolescents diagnosed with attention-deficit/ hyperactivity disorder during childhood: an event-related fMRI study, *American Journal of Psychiatry (Am J Psychiatry)*, 161, 1650-1657, (2004) .
- [12] FMRI evidence of frontotemporal involvement in aberrant response inhibition and task switching in attention deficit/hyperactivity disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 43, 1430-1440, (2004)
- [13] Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z., Powers W.J., Gusnard D.A., Shulman G.L., A default mode of brain function, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 2, 676-682, (2001)
- [14] Fair D.A., Posner J., Nagel B.J., Bathula D., Dias T. G.C., Mills K.L., Blythe M.S., Giwa A., Schmitt C. F., Nigg J. T., Atypical Default Network Connectivity in Youth with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, *Biol Psychiatry* 68, 1084-1091, 2010
- [15] Sun L., Cao Q., Long X., Sui M., Cao X., Zhu C., Zuo X., An L., Song Y., Zang Y., Wang Y., Abnormal Functional Connectivity between the anterior cingulate and the default mode network in drug naive boys with attention deficit hyperactivity disorder, *Psychiatry Research: Neuroimaging* 201, 120-127.
- [16] Burak A., An exploratory Study on Default Mode Network's Time Course Analysis, Biomedical Engineering Department, *Middle East Technical University*, Master Thesis, Ankara, 2012.