



Erken Başlangıçlı Şizofreni Hastalığında Dinlenim Durum Ağlarının Bağımsız Bileşen Analizi ile Elde Edilmesi

Obtaining Resting State Networks in Early Onset Schizophrenia Disease by Independent Component Analysis

Şerife Gengeç Benli¹, Semra İçer¹, Esra Özdemirci², Kazım Ziya Gümüş³, Selim Doğanay⁴

1. Biyomedikal Müh. Böl. Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Türkiye
ksemra@erciyes.edu.tr
2. Tıp Fakültesi, Çocuk Psikiyatri ABD, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Turkey
esra_z_d_r@hotmail.com
3. Tıbbi Görüntüleme Teknolojileri Uygulama ve Araştırma Merkezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Turkey
kzgumus@gmail.com
4. Tıp Fakültesi, Radyoloji ABD, Erciyes Üniversitesi, Kayseri, Turkey
selimdoganay@gmail.com

Özetçe--Şizofreni genellikle gençlik çağında başlayan duygu, düşünce ve davranış alanında önemli bozuklukların görüldüğü bir ruhsal hastalıktır. Hezeyanlar, halüsinasyonlar ve organize olmayan konuşmalar ve davranışlar, şizofreni hastalığına özgü semptomlardan bazılarıdır. Şizofreninin dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu ve duygu-durum bozukluğu gibi diğer psikiyatrik bozukluklar ile karışabildiği belirtilmektedir.

Psikiyatrik hastalıkların tanısında anatomik görüntüleme yetersiz olması nedeniyle ileri magnetik rezonans (MR) görüntüleme yöntemleri uygulanmaktadır. İleri MR yöntemlerinden biri olan fonksiyonel MR görüntüleme beyin dinlenim durumunda ya da herhangi bir görevle meşgulken fonksiyonel olarak aktivasyon gösteren bölgelerinin haritalanmasını mümkün kılar.

Bu ön çalışmada dinlenim durumu fonksiyonel MR görüntüleme yöntemi kullanılarak erken başlangıçlı şizofreni hastaları ve kontrol grubu (normal gelişimli çocuklarda dinlenim durumu ağlarından bazılarında (ön dikkat ağı, temporal ağ, işitsel ağ ve varsayılan mod ağı) meydana gelen bağlantısallık farkları araştırılmıştır. Bu çalışma ile şizofreni hastalığına özgü beyin dinlenim durum ağlarında meydana gelen bağlantısallık değişikliklerini belirleyerek şizofreninin karakterize edilebilmesine katkıda bulunabilmek amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler--erken başlangıçlı şizofreni; dinlenim durum ağları; bağımsız bileşen analizi; fonksiyonel MRG

Abstract--Schizophrenia is a mental illness which usually begins in adolescence and can display important disorders of feelings, thoughts, and behavior. Delusion, hallucinations, and disorganized speech and behavior are some of the specific symptoms of schizophrenia. It is indicated that schizophrenia can be confused with other psychiatric disorders such as attention deficit hyperactivity disorder and mood disorder.

Advanced magnetic resonance (MR) imaging methods are applied in the diagnosis of psychiatric illnesses due to the inadequacy of conventional anatomic imaging in the diagnosis of psychiatric disorders. Functional MRI which is an advanced MR imaging technique enables mapping of brain regions showing activation at rest or during task related events.

This preliminary study investigated functional connectivity differences in some of resting state networks (anterior attention network, temporal network, audio network, and the default mode network) in early onset schizophrenia patients and children of control group (typically development) using resting state functional MRI method. This preliminary study aimed to contribute to the characterization of schizophrenia disease by identifying the specific changes that occur in the resting state networks of schizophrenia brain.

Keywords--early onset schizophrenia; resting state networks; independent component analysis; functional MRI.



1. GİRİŞ

Şizofreni özellikle düşünce, algı ve duygulanım alanlarında bozulmayla seyreden ilk tanının genellikle geç ergenlik ya da erken erişkinlik dönemleri olan 15-35 yaşlar arasında konulduğu ciddi bir ruhsal hastalıktır [1]. Farklı yaşam dönemlerinde aynı tanı ölçütlerinin kullanılmasıyla gelişimsel farklılıklara göre 17-18 yaş öncesi başlayan şizofreni için erken başlangıçlı şizofreni 13 yaş öncesi başlayanlar için ise de çok erken başlangıçlı şizofreni tanımları kullanılmaktadır [2,3].

Erken başlangıçlı şizofreni, görülme sıklığı %0.5-1 olarak kabul edilen erişkin tip şizofreniye göre 5 kat daha az görüldüğü belirtilmektedir [4,5]. Hastalığın seyrinin süregelen ve sinsi olması başlangıç noktasının belirlenmesini güçleştirmekle birlikte erken bir yaş sınırının belirlenmesinde verilerin henüz yeterli olmadığı belirtilmektedir [2].

Nörogelişimsel kurama göre şizofreni belirtilerinin oluşumunda sorumlu görülen en önemli beyin bölgeleri dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) ve temporal lob olduğu belirtilmektedir [6].

Fonksiyonel magnetik rezonans görüntüleme (fMRG), pek çok nörolojik ve psikiyatrik hastalığın teşhisinde kullanılan bir yöntem olmakla birlikte beynin dinlenme durumunda veya bir görevle meşgulken beyinde doku oksijenlenmesine bağlı MR sinyali değişimini gösteren uzaysal çözünürlüğü yüksek beyin haritalanmasıdır.

Dinlenme durumu çalışmalarının görev sırasındaki çalışmalara göre beyin ağlarının fonksiyonel organizasyonunu anlamada birçok avantajı olduğu belirtilmektedir [7].

İlk olarak, spontan aktivite beyin faaliyetinin büyük bir çoğunluğunu oluştururken [8] diğer taraftan nöral metabolizmadaki görev ile ilgili artışlar genellikle küçüktür (<% 5) [9]. Beyin fonksiyonunu tamamen anlamak için dinlenme esnasında beynin spontan aktivitesini değerlendirmek önemlidir [10].

İkincil olarak, uygulamada dinlenme durumu çalışmaları sağlıklı ve hastalar için potansiyel olarak karıştırıcı etkilerden büyük ölçüde arınmışken, bir görevde hasta ve kontrol grubu için eşit düzeyde performans elde etmek zordur [7,11].

Son olarak, dinlenme durumu çalışmaları motor aktivite ile yanıt gerektiren görev tabanlı fMRG çalışmalarına göre daha az harekete yol açar [12].

Dinlenme durumu fMRG çalışmaları genel olarak tohum tabanlı fonksiyonel bağlantısallık analizi veya bağımsız bileşen analiz ile incelenmektedir. İlaveten graf teori tabanlı karmaşık ağ analiz yöntemleri diğer her iki analiz tipinin altında yatan ağları daha iyi karakterize etmek için uygulanmaktadır [13].

Dinlenme durumu çalışmalarında şizofren hastalarında varsayılan mod ağı içerisinde anormal yüksek bağlantısallık olduğunu rapor etmişlerdir [14, 15]. Woodward ve ark. varsayılan mod ağı dorsal dikkat ağı yürütücü kontrol ağı ve sessiz mod ağını içeren birkaç dinlenme durum ağlarını araştırmışlardır. Şizofren ve

kontrol grup arasında varsayılan mod ağı, yürütücü kontrol ağı ve sessiz ağda bir dizi farklılıklar ortaya çıkmıştır. Özellikle hastalar posterior singulat korteks ve sol alt girus arasında, sol orta frontal girus ve sol orta temporal girus arasında daha büyük bağlantısallık göstermektedir. Bu bölgeler sağlıklı kontrollerde yürütücü kontrol ağı ile daha güçlü bağlantılıdır. Şizofren grubunda yürütücü kontrol ağı ve dorsal dikkat ağında her ağ içinde kümeler arasında korelasyon hesaplanarak daha az bağlantısallık tespit edilmiştir [16].

Ongur ve ark. şizofren hastalarının medial prefrontal korteksdeki varsayılan mod ağı bağlantısallığının azaldığını belirtmişlerdir [17].

Wolf ve ark. işitsel ve sözel halüsinasyonları olan şizofren hastalarında bazı dinlenme durum ağlarının fonksiyonel bağlantısallığını değerlendirmişlerdir. Konuşma ile ilgili bir ağ içinde, hastada iki taraflı temporal bölgelerde artan bağlantısallık ve singulat kortekste ise azalan bağlantısallık görmüşlerdir. Dikkat ve yürütücü kontrol ile ilişkili iki dinlenme durum ağlarında ise sırasıyla sol precuneusda daha az bağlantısallık sağ lateral prefrontal alanlarda ise artan bağlantısallık elde edilmiştir [18].

Bu ön çalışmada dinlenme durumu fonksiyonel MR görüntüleme yöntemi kullanılarak erken başlangıçlı şizofreni hastaları ile normal gelişimli kontrol grubu çocuklarda dinlenme durumu ağlarından bazılarında (ön dikkat ağı, temporal ağ, işitsel ağ ve varsayılan mod ağı) meydana gelen bağlantısallık farkları araştırılmaktadır. Bu çalışma ile şizofreni hastalığına özgü olarak beyin dinlenme durum ağlarında meydana gelen bağlantısallık değişikliklerini belirleyerek bu bozukluğun karakterize edilebilmesine katkı sağlanması amaçlanmıştır. Çalışmanın gelecekteki hedefi hastalığın erken teşhisini sağlayabilmek ve diğer psikolojik hastalıklarla karıştırılmasını engelleyebilmektir.

2. YÖNTEM

2.1. Veri Seti ve MR Çekimi

Bu ön çalışmada, DSM-IV'e göre şizofren tanısı alan, IQ düzeyi 80 ve üstü olan, ek fiziksel, metabolik, nörolojik ve psikiyatrik bozukluğu olmayan yaş aralığı 14-18 olan sağ elini kullanan 5 çocuk erken tanı şizofren grubunu, 11-16 yaş aralığında normal gelişime sahip beş çocuk ise kontrol grubunu oluşturmaktadır.

Görüntüleme 1.5 Tesla MR tarayıcısında (Magnetom Aera, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) 20 kanal kafa koili kullanılarak, Erciyes Üniversitesi Çocuk Hastanesi Radyoloji Bölümü'nde gerçekleştirilmiştir.

Anatomik görüntüleme için T1 ağırlıklı Mprage (Magnetization Preparation Gradient Echo) sekansı parametreleri; (sagittal oryantasyon, eko zamanı (TE)=2.670 ms, tekrarlama zamanı (TR)=1900 ms, 256x256 matris, izotropik çözünürlük=1.3 mm, toplam çekimi 4 dk 18 sn, kesit sayısı 192 olarak belirlenmiştir.



Sinyal İşleme 4

2. Gün / 28 Ekim 2016, Cuma

BOLD ağırlıklı fonksiyonel görüntüler ön komisür arka komissüre paralel eğik düzlemde T2 ağırlıklı eko planar görüntüleme sekansı kullanılarak toplanmıştır. Çekim parametreleri ise: (TR= 2800 ms, TE=25sec, flip açısı = 90°, görüntü alanı=192 mm, 36 kesit(tüm beyin için), kesik kalınlığı=3 mm, düzlem çözünürlüğü=2×2 mm). Toplam çekim 9dk 44sn ve 205 volüm olarak belirlenmiştir.

Deneklerin çekim boyunca hareketsiz kalmaları, gözlerini kapamaları ve odaklanmış bir şekilde bir şey düşünmemeleri istenmiştir.

2.2. Uzaysal Ön işleme

fMRG verisi zayıf bir kan oksijenasyon düzeyine bağımlı (Blood-Oxygenation-Level-Dependent - BOLD) sinyal ile zamansal-mekansal gürültüden oluşmakla birlikte veri analiz yöntemlerinin ve istatistiksel testlerin gerektirdiği varsayımlara uygun sinyal halinde Şekil 1'de verildiği gibi bazı ön işleme aşamalarından geçerek elde edilir.

Standart ön işleme:

- → İlk beş volümün çıkarılması
- → Yeniden Hizalama
- → İşlevsel ve yapısal bağdaştırma
- → Normalizasyon
- → Uzaysal düzgünleştirme(FWHM 6mm)

Şekil 1. Ön işleme aşamaları

DICOM formatında MR görüntülemesi yapılan anatomik ve fonksiyonel görüntüler (.nii) formatına çevrilerek ön işleme aşamaları uygulanmıştır. İlk beş görüntü çıkarıldıktan sonra görüntü kalitesini en fazla etkileyen gürültü olarak açığa çıkan kafa hareketlerinin etkisini ardi ardına gelen fonksiyonel görüntü hacimleri tek bir referans hacimle bağdaştırılarak birinci hacme en uygun eşleşmeyi sağlayan translasyon ve rotasyon parametreleri belirlenmiştir. Translasyon ve rotasyon parametreleri (<0.3mm, <0.3°) olarak elde edilen görüntüler analiz için kullanılmıştır.

Sonrasında kafa hareketi düzeltilen fonksiyonel görüntüler, aktivasyonların nöroanatomi ile bağlantısını sağlayabilmek için aynı deneğin yüksek çözünürlüklü T1 ağırlıklı görüntüsüne bağlanmıştır. Yüksek çözünürlüklü T1 görüntüleri T1 ağırlıklı standart beyin şablonuna normalize edilerek hesaplanan normalizasyon parametreleri bağdaştırma sonucu elde edilen fonksiyonel görüntülere uygulanarak denekler arası karşılaştırma yapabilmek için her deneğin beyninin aynı boyut ve şekilde olması sağlanmıştır. Uzaysal düzgünleştirme ile görüntüdeki bozucu etki yok edilerek yanlış pozitif sonuçlar azaltılmaktadır. Ön işleme süreci Matlab tabanlı Statistical Parametric Mapping (SPM8) aracı ile gerçekleştirilmiştir.

2.3. Bağımsız Bileşen Analizi

Bağımsız bileşenler analizi (ICA), rastgele değişken, ölçüm ya da sinyalleri göz önüne alarak, veri setlerindeki gizli faktörleri ortaya çıkarmayı hedefleyen istatistiksel bir teknik olup büyük veri setlerinde, birden çok değişken yardımıyla model oluşturmaya olanak sağlar. ICA analizi değişkenler bir araya gelerek, normal dağılım göstermeyen ve birbirinden tamamen bağımsız olmaları varsayımına dayanan gizli faktörleri ortaya çıkarır.

ICA modelini tanımlamak için x_1, \dots, x_n ile gösterilen n tane rastgele değişken ölçüldüğü ve bu ölçülen değişkenler s_1, \dots, s_n gibi başka n tane ölçülemeyen rastgele değişkenin lineer kombinasyonlarından oluştuğu kabul edilsin. Bu durum matematiksel olarak aşağıdaki eşitlik ile ifade edilebilir.

$$x_i = a_{i1}s_1 + a_{i2}s_2 + \dots + a_{in}s_n, \quad i = 1, \dots, n \quad (1)$$

Burada $a_{ij}, i, j = 1, \dots, n$ olmak üzere herhangi reel katsayılardır.

Lineer cebirin analitik doğası sayesinde, problem üzerinde analitik yorumlar yapmak ve problemi incelemek daha kolay olması sebebiyle eşitlik (1), eşitlik(2) şeklinde basite indirgenebilir.

$$x = As \quad (2)$$

şeklinde yazılabilir. X vektörü; elemanları x_1, \dots, x_n ve bileşenleri karışım sinyalleri olan rastgele bir vektördür. S vektörü ise elemanları s_1, \dots, s_n olan ve kaynak sinyallerini ifade eden rastgele vektördür. Elemanları a_{ij} olan A matrisi ise karıştırma matrisi olarak adlandırılır. Amaç bilinmeyen A ve S değerlerinin X gözlem vektörü kullanılarak belirlenmesidir [19].

ICA beyin kan oksijenlenme seviyesine bağlı tepki işaretlerinin zaman ve model bilgisine dair önsel bir varsayım olmadan bir grubun ya da bireyin belirli beyin aktivasyon haritalarını üretir. Bu sayede beyinde fonksiyonel bağlantısallık gösteren birbiri ile ilintili beyin bölgeleri ve gürültü kaynaklı diğer sinyaller birbirinden zamansal ve mekansal bileşenler şeklinde ayrıştırılabilmektedir.

Dinlenme durumunda içsel bağlantı ağlarının belirlenmesi amacıyla MATLAB ortamında çalışan Group ICA fMRI Toolbox (GIFT) paketinde mevcut olan bağımsız bileşen analiz kullanılmıştır (Independent Component Analysis, ICA).

Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis-PCA) ile veri indirgenmiştir sonrasında ise bağımsız bileşen analizi 20 bileşen elde edecek şekilde infomax algoritması ile reguler metodu uygulanmıştır.

Ağların yeriyile ilgili varsayımına gerek olmaması, yerel bir tohum olmadan yaygın ağların ortaya konulabilmesi ve gürültünün bileşen olarak elde edilebilmesi bağımsız bileşen analiz tekniğinin avantajlarındandır

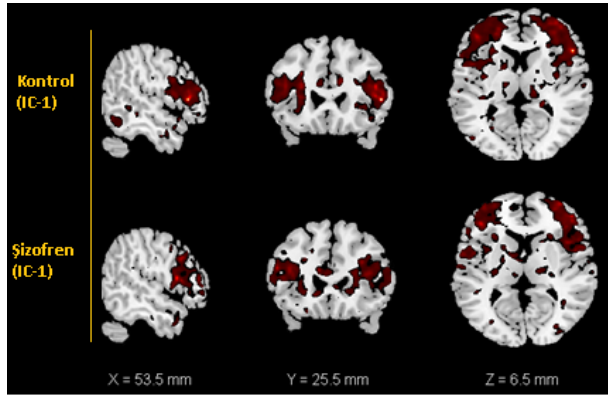
3. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu ön çalışmada kontrol ve erken başlangıçlı şizofreni hastaları arasında dinlenme durumu ağlarından olan ön dikkat ağı, temporal ağı, işitsel ağı ve varsayılan mod ağına meydana gelen bağlantısallık farkları araştırılmaktadır.

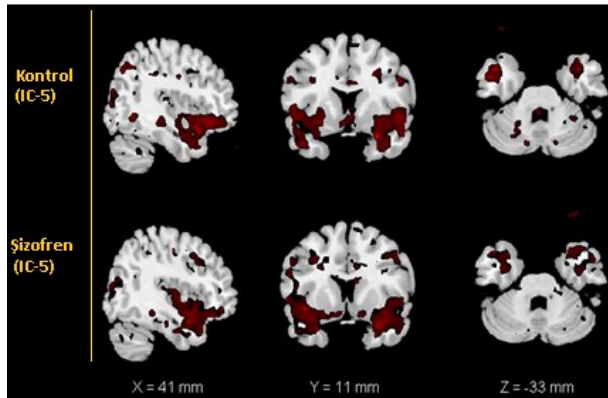
Ön dikkat ağı, dikkat ve yürütücü fonksiyonlar sırasında aktif olurken; temporal ağı duygusal denge ve sosyalleşme konuları ile ilişkili; işitsel ağı ise çoğunlukla işitsel görevlerde aktive olmaktadır.

Varsayılan mod ağı, dinlenme durumundayken, beyin spesifik bir düşünceyle meşgul değilken görülür. Fakat bir görev sırasında göreve yönelik çalışan ağlar aktive olduğunda bu ağı sönümlenmektedir.

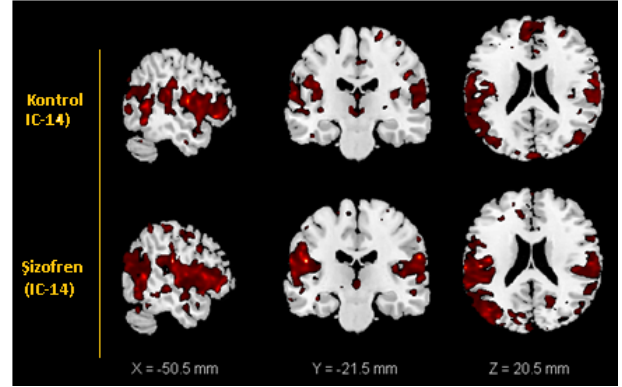
Dinlenme hali fMRG görüntüleri ile yapılan ICA analiz sonucunda elde edilen hasta ve kontrol grupları arasındaki dinlenme ağları farkları aşağıda Şekil 2'de verilmektedir.



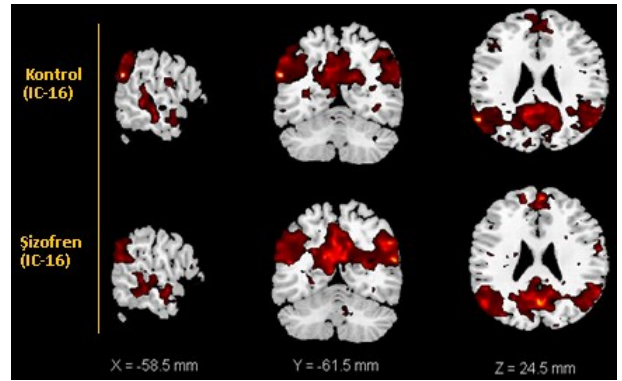
(a) Ön dikkat ağı



(b) Temporal ağı



(c) İşitsel ağı



(d) Varsayılan mod ağı

Şekil 2. Dinlenme durumu ağları arasındaki farklar

Kontrol ve erken tanı şizofren gruplarına ait dinlenme durumu ağları farkları incelendiğinde erken tanı şizofren grubunda kontrol grubuna göre işitsel ve varsayılan mod ağına fazla ve yaygın bağlantısallık, diğer ağlarda ise genellikle azalan bağlantısallık görülmüştür. Bu çalışmanın devamında artan veri sayısı ile daha fazla dinlenme durumu ağı incelenmesi ve böylelikle daha etkili sonuçların elde edilmesi hedeflenmektedir.

4. KAYNAKÇA

- [1] Zigler E, Levine J., "Age on the first hospitalization of schizophrenia", J Abnorm Psychology, 90:458-467, 1981.
- [2] Asarnow R.F., Asarnow J.R., "Childhood-onset schizophrenia: Editors' introduction", Schizophr Bull, 20:591-597, 1994.
- [3] Werry J.S., "Child and adolescent (early onset) schizophrenia: A review in light of DSM III-R", J Autism Dev Disord, 22: 601-624, 1992.
- [4] Beitchman J.H., "Childhood schizophrenia: A review and comparison with adult-onset schizophrenia", Psychiatry Clin North Am, 8: 793-814, 1985.
- [5] Karno M, Norquist G.S. Schizophrenia: epidemiology Comprehensive Textbook of Psychiatry. 5. Baskı, 1. Cilt, HI Kaplan, BJ Sadock (Ed), Baltimore, Williams and Wilkins Company, s.699-704, 1989.
- [6] E. Ö. Balım, "Erken Başlangıçlı Şizofreni", Klinik Psikiyatri. no.4, s. 60-70. 2001



Sinyal İşleme 4

2. Gün / 28 Ekim 2016, Cuma

- [7] Pearlson G.D., Calhoun V.D., "Convergent approaches for defining functional imaging endophenotypes in schizophrenia", *Front Hum Neurosci.* 3:37, 2009.
- [8] Raichle M.E., Mintun M.A. "Brain work and brain imaging", *Annual review of neuroscience.* 29:449-476, 2006.
- [9] Raichle M.E. "Two views of brain function, *Trends in cognitive sciences*", 14(4):180-190, 2010.
- [10] Fox M.D., Raichle M.E., "Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging", *Nature reviews Neuroscience*, 8(9):700-711, 2007.
- [11] Greicius M., "Resting-state functional connectivity in neuropsychiatric disorders", *Current opinion in neurology*, 21(4):424-430, 2008.
- [12] Rosazza C, Minati L., "Resting-state brain networks: literature review and clinical applications", *Neurol Sci.*, 32(5):773-785, 2011.
- [13] Yu Q, Allen E.A., Jing Sui J., Arbabshirani M.R., Godfrey Pearlson M.R., Calhoun V. D., "Brain connectivity networks in schizophrenia underlying resting state functional magnetic resonance imaging", *Curr Top Med Chem.*, 12(21): 2415-2425, 2012.
- [14] Whitfield-Gabrieli S, Thermenos H.W., Milanovic S, Tsuang M.T., Faraone S.V., McCarley R.W., Shenton M.E., Green AI, Nieto-Castanon A., LaViolette P., Wojcik J., Gabrieli J.D., Seidman L.J., "Hyperactivity and hyperconnectivity of the default network in schizophrenia and in first-degree relatives of persons with schizophrenia", *P Natl Acad Sci USA.*, 106(4):1279-1284, 2009.
- [15] Garrity A.G., Pearlson G.D., McKiernan K, Lloyd D, Kiehl K.A., Calhoun V.D., "Aberrant "default mode" functional connectivity in schizophrenia", *Am J Psychiatry.*, 164(3):450-457, 2007.
- [16] Woodward ND, Rogers B, Heckers S., "Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia", *Schizophrenia research*, 130(1-3):86-93, 2011
- [17] Ongur D, Lundy M, Greenhouse I, Shinn AK, Menon V, Cohen BM, Renshaw PF., "Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia", *Psychiatry Res.*, 183(1):59-68, 2011.
- [18] Wolf N.D., Sambataro F, Vasic N, Frasch K, Schmid M, Schonfeldt-Lecuona C., Thomann P.A., Wolf R.C., "Dysconnectivity of multiple resting-state networks in patients with schizophrenia who have persistent auditory verbal hallucinations", *J Psychiatry Neurosci.*, 36(6):366-374, 2011.
- [19] Doğan S., Akıncı H., "Bağımsız Bileşenler Analizi ile Video Görüntülerinden Öz Bilgilerin Çıkarılması", *Electronic Journal of Map Technologies*, 5, 1, 13-25, (2013).