



Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu Olan Çocuklarda Dinlenme-Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme ile Default Mode Network Farklılıklarının İncelenmesi

Examination of Differences in Default Mode Network with resting-state functional magnetic resonance imaging of Diagnosed Attention Deficit and Hyperactivity Disorder on Children

Şerife Genç¹, Kazım Ziya Gümüş², Semra İçer¹, Sevgi Özmen, Gonca Koç, Selim Doğanay, B. Didem Öztop

1. Biyomedikal Mühendisliği Bölümü, Erciyes Üniversitesi
2. Biyofizik ABD, Tıp Fakültesi, Erciyes Üniversitesi
{serifegengec, kzgumus, ksemra38}@gmail.com

Özetçe

Bu ön çalışmada dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu (DEHB) tanısı konulan (11-15) yaş arası beş çocuk ile aynı yaş aralığında ve aynı sayıdaki kontrol grubunun dinlenme-hali fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme ile beynin default mode network (DMN) fonksiyonel bağlantılarının incelenmesi amaçlanmıştır. Ön işleme ve filtreleme işlemlerinin sırasıyla gerçekleştirildiği fonksiyonel MR görüntülerinde DMN'nin temel bileşenlerinden olan medial prefrontal korteks (MPFC) ve posteriyor singulat korteks (PCC) beyin bölgeleri seçilerek kontrol ve ADHD grubunda fonksiyonel aktivite, anatomik bölgelerle ilişkilendirilerek incelenmiş ve karşılaştırmalı istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. MPFC tohum tabanlı analizde DEHB hastalarında kontrol grubuna göre left anterior prefrontal korteks, left orbitofrontal korteks, left dorsal anterior Cingulate korteks, right orbitofrontal korteks, right dorsal anterior cingulate korteks bölgelerinde bağlantılı voksel bazında artma, right anterior prefrontal korteks, left ventral anterior prefrontal korteks bölgelerinde ise azalma gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, dinlenme-durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, default mode network

Abstract

In this preliminary study, brain default mode network (DMN) functional connections was aimed to investigate using resting-state functional magnetic resonance imaging with diagnosed of attention deficit and hyperactivity disorder (ADHD) of five children who are between the ages of (11-15) and same age range and with the same number of control group. Applying pre-processing and filtering operations, respectively, was carried out functional MR images DMN essential component of the medial prefrontal cortex (MPFC) and posterior cingulate cortex (PCC) brain regions selectively control and ADHD groups so functional activity associated with the anatomical region was examined and comparative statistical analysis was performed. While MPFC seed-based analysis in patients with ADHD compared

to control group; increase of left anterior prefrontal cortex, left orbitofrontal cortex, left dorsal anterior cingulate cortex, right orbitofrontal cortex, right dorsal anterior cingulate cortex in areas was observed associated voxel, decrease of in the right anterior prefrontal cortex, left ventral anterior prefrontal cortex regions was observed.

Keywords: Attention deficit and hyperactivity disorder, resting-state functional magnetic resonance imaging, default mode network

1. Giriş

DEHB genellikle çocukluk çağında görülen, yaşam boyu devam edebilen, dikkatsizlik, dürtüsellik, hiperaktivite belirtileriyle kendini gösteren, dünya çapında insanların %5'ten fazlasını etkileyen nöropsikiyatrik bir bozukluktur [1]

Tanısı; psikiyatrik muayene, psikolojik değerlendirmeler (testler, ölçekler ve araçlar) ve DSM V tanı ölçütleri kullanılarak nitel olarak konulabilmektedir [2,3]. Kesin tanı koyduracak herhangi bir laboratuvar testi, beyin görüntüleme yöntemi ya da psikolojik test olmamasına rağmen nörogörüntüleme yöntemleri (Beyin Tomografisi (BT), Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT), Pozitron Emisyon Tomografisi (PET), MRG ve fMRG) DEHB ile ilgili değerli bilgiler verebilmektedir.

Genel olarak fMRG; dinlenme halinde (resting-state) veya bir görev ile aktif haldeki beyni izlemede kullanılan bir MR görüntüleme tekniğidir. fMRG beyin dokusuna ulaşan kandaki oksijen miktarının değişimine (Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD)) dayalı ölçüm yapar.

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.

Dinlenme-hali fMRG'de, beynin dinlenme halinde diğer bir deyişle spesifik olarak belirli bir görevle meşgul olmadığı anda aktif olan ağları incelenir [4]. Özellikle son yıllarda yapılan literatür çalışmaları ortaya koymuştur ki; dinlenme halinde aktif olan beyin ağları farklı rahatsızlıklarda (DEHB,



Biyomedikal Görüntü İşleme ve Yapay Zeka Uygulamaları

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (14.45-16.15)

Alzheimer, madde bağımlılığı, şizofreni, epilepsi, ...) sağlıklı bireylere göre farklı karakteristikler göstermektedir [5-8].

Dinlenme-hali fMRG'de, hasta gözü kapalı, hareketsiz ve dinlenme halinde (relax position) iken MR çekimi yapılır ve spontan düşük frekanslı (0.01-0.1 Hz) sinyaller elde edilir. Dinlenme hali fMRG bu dalgalanmalara odaklanır. fMRG sinyallerine girişimde bulunan kalp atımı ve solunuma bağlı osilasyonlar daha yüksek frekansa sahiptir (>0.3 Hz). Kalp atımı, solunum gibi nöral olmayan osilasyonlarla bozulmayı önlemek için genellikle (0.01-0.1Hz) band geçiren filtre uygulanır.

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 fMRG çalışmaları, bu nedenlerle, 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].

Tian ve ark. 12 DEHB hastası ve 10 normal adölesanda dinlenme hali fonksiyonel bağlantı desenlerini keşfetmek için dinlenme-hali fMRG sinyallerinin düşük frekans dalgalanmalarını kullanarak beyindeki dorsal anterior singulat korteks (dACC) bölgesinin DEHB hastalarında kontrollerde olmayan önemli fonksiyonel bağlantılara sahip olduğunu göstermişlerdir [14]. Tian ve ark. yine aynı adölesan grupta yaptıkları dinlenme-hali fMRG çalışmasında dinlenme hali beyin aktivitesinin kendi hesapladıkları indekse göre DEHB hastalarında arttığını göstermişlerdir[15]. Cao ve ark., DEHB'li adölesan hastalarda frontal–striatal–serebellar ağlarda azalmış, oksipital korkekte ise artmış bölgesel homojenite elde etmişlerdir [16].

Bu çalışmada ise Default Mode Network (DMN)'nin temel bileşenlerden olan medial prefrontal korteks (MPFC) ve posteriyor singulat korteks (PCC) beyin bölgelerinde; fonksiyonel aktivitenin kontrol ve ADHD grubunda incelenmesi ve karşılaştırılması hedeflenmektedir

2. Yöntem

2.1. MR Çekimi ve Veri Seti

Bu ön çalışmada, yaş aralığı 11-15 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 beş çocuk DEHB grubunu oluşturmuştur. Kontrol

grubunu ise, DEHB tanısı konulmayan ancak diğer özellikleri DEHB grubuyla aynı olan beş çocuk oluşturmaktadır.

Dinlenme-hali fMRG 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. Deneklerden çekim boyunca hareketsiz kalmaları, gözlerini kapamaları ve spesifik bir şey düşünmemeleri istenmiştir. Anatomik görüntüleme için T1-ağırlıklı MPRAGE sekansı kullanılmıştır. Fonksiyonel görüntüler ile görüntü analizinin yapılabilmesi için öncelikle MATLAB tabanlı istatistiksel parametrik haritalama (Statistical Parametric Mapping - SPM) programı kullanılarak çeşitli evrelerden oluşan ön görüntü işleme prosedürleri uygulanmıştır. Elde edilen görüntüleri sırasıyla bandgeçiren filtre, birinci seviye analiz ve ikinci seviye analiz uygulanmıştır.

2.2. Ön işleme

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

Kafa hareketlerinin düzeltilmesi (realignment): İlk yapılan ön işlem; görüntü kalitesine en fazla zarar veren ve gürültü olarak açığa çıkan kafa hareketlerinin etkisini yok etmektir. Kafa hareketlerinin düzeltilmesi 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 (coregistration): 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. Hesaplanan normalizasyon parametreleri bağdaştırma sonucu elde edilen fonksiyonel görüntüye uygulanır.

Bu işlem, aynı çalışma içinde denekler arası karşılaştırma veya farklı çalışmalarla karşılaştırma yapabilmek için her deneğin beyinin aynı boyut ve şekilde olmasını sağlar.

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

Yumuşatma (Smoothing): Uzaysal filtreleme ile görüntüdeki bozucu etki yok edilerek yanlış pozitif sonuçlar azaltılır ve hata daha normal hale gelir. Bu çalışma için FWHM 6 mm olarak seçilmiştir.

2.3. Filtreleme

Ön işleme sonrasında spontan osilasyonlu dinlenme frekansı olan 0.01-0.1Hz aralığındaki işaretleme değerlendirmek için 0.01-0.1Hz band geçiren filtre uygulanmıştır. CONN programının ön işleme analizi kullanılmıştır.

2.4. İstatistiksel Analiz

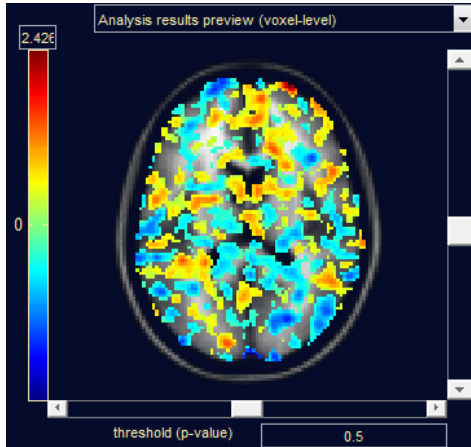
MATLAB tabanlı CONN toolbox kullanılarak birey bazında analiz yapabilmek için birinci seviye analiz ve grup karşılaştırması için ikinci seviye analiz ile istatistiksel analiz gerçekleştirilmiştir. CONN, dinlenme durumu kayıtlarında veya bloklar arasında dinlenme olduğu durumlarda kullanılabilen fonksiyonel bağlantısallığı hesaplayan MATLAB tabanlı bir araç (toolbox) 'tır. ROI-ROI, tohum-voksel ve voksel-voksel işlevsel bağlantısallık analizine olanak tanımaktadır. Bu çalışma kapsamında, model tabanlı

Biyomedikal Görüntü İşleme ve Yapay Zeka Uygulamaları

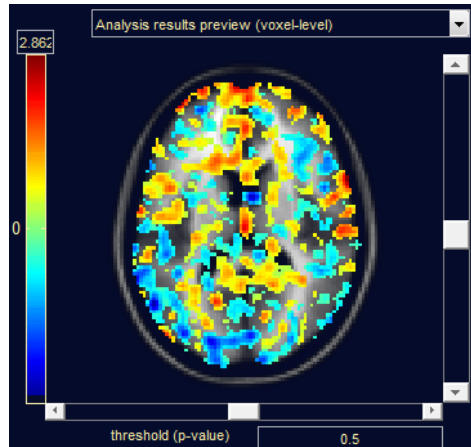
çalışma grubuna giren tohum-voksel metodu veri gruplarına uygulanmıştır.

3. Sonuç ve Tartışma

Ön işleme, band geçiren filtre uygulama aşamaları sırasıyla gerçekleştirilen fonksiyonel görüntülere birinci seviye ve ikinci seviye analizleri uygulanmıştır. Grup analizi sonucu oluşan bağlantısallık bölgeleri DEHB ve kontrol grubu için sırasıyla MPFC tohum olarak seçildiğinde Şekil-1 ve Şekil-2'deki gibi elde edilmektedir.



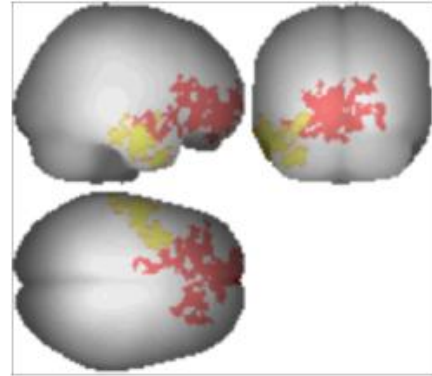
Şekil 1: DEHB grubu MPFC tohumlu Renk Haritası



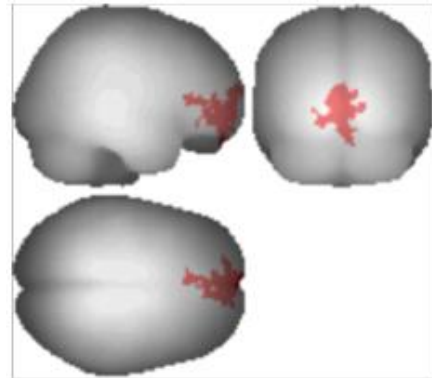
Şekil 2: Kontrol Grubu MPFC tohumlu Renk Haritası

Tohum-voksel tabanlı analiz sonucu, MPFC bölgesinin fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu anatomik bölgeler,, DEHB ve kontrol grupları için sırasıyla 2052 ve 808 voksel olarak Şekil-3 ve Şekil-4'de verilmiştir.

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (14.45-16.15)



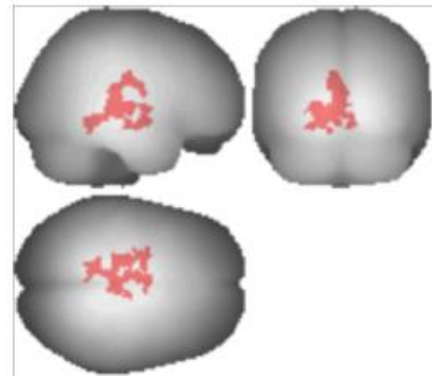
Şekil 3: MPFC tohumlu 2. seviye DEHB grup analizi



Şekil 4: MPFC tohumlu 2. seviye kontrol grup analizi

DEHB grubu için, bağlantısallık iki kümede (sarı ve kırmızı renkler) toplanmıştır (Şekil 3). Tablo-1'de bu voksellerin beyin bölgelerine göre dağılımlarının bir kısmı verilmiştir.

DMN'nin PCC bölgesinde ise, DEHB ve kontrol grupları arasında fonksiyonel bağlantısallığın farklılık göstermediği gözlemlenmiştir. DEHB ve kontrol grubunun birlikte değerlendirilip PCC bölgesinin tohum olarak seçilmesiyle yapılan analizde her iki gruba ait bağlantılı olan bölge (81 voksel) elde edilmiş ve Şekil-5'te gösterilmiştir.



Şekil 5: PCC tohumlu ADHD ve kontrol grubu analizi (tek veri grubu olarak tek analiz gerçekleştirilmiştir)



Biyomedikal Görüntü İşleme ve Yapay Zeka Uygulamaları

2. Gün 26 Eylül 2014 Cuma (14.45-16.15)

Bu ön çalışmada DEHB'li hastalarda kontrol grubuna göre ortak ve farklı aktivasyonun olduğu anatomik bölgeler belirlenerek voksel olarak kıyaslama imkanı elde edilmiştir. Tablo-1'de verildiği gibi MPFC tohum tabanlı analizde DEHB hastalarında kontrol grubuna göre left anterior prefrontal korteks, left orbitofrontal korteks, left dorsal anterior Cingulate korteks, right orbitofrontal korteks, right dorsal anterior cingulate korteks bölgelerinde voksel bazında artma, right anterior prefrontal korteks, left ventral anterior prefrontal korteks bölgelerinde ise azalma görülmektedir.

Tablo-1:MPFC ile İlişkili Beyin Bölgeleri

İlişkili Beyin Bölgeleri	DEHB	Kontrol
BA.10 (L). Anterior Prefrontal Cortex	479 voksel (12%)	320 voksel (8%)
BA.10 (R). Anterior Prefrontal Cortex	126 voksel (3%)	259 voksel (7%)
BA.11 (L). Orbitofrontal Cortex	328 voksel (15%)	40 voksel (2%)
BA.32 (L). Dorsal anterior Cingulate Cortex	101 voksel (6%)	34 voksel (2%)
BA.11 (R). Orbitofrontal Cortex	77 voksel (3%)	61 voksel (3%)
BA.32 (R). Dorsal anterior Cingulate Cortex	70 voksel (5%)	50 voksel (3%)
BA.24 (L). Ventral Anterior Cingulate Cortex	9 voksel (1%)	44 voksel (3%)

DEHB ve kontrol grubu 5 kişiden oluşan bu ön çalışmanın bulgularının çalışmaya katılan birey sayıları artırılarak daha anlamlı ve güvenilir hale getirilmesi hedeflenmektedir.

4. Kaynakça

- POLANCZYK G., Jensen P., Epidemiologic considerations in attention deficit hyperactivity disorder: a review and update, *Child and Adolescent Clinics of North America (Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.)*, 17, 2, 245-60, (2008)
- 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)
- 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)
- ROSAZZA C., Minati, L., Resting-state brain networks: literature review and clinical applications, *Neurological Sciences (Neurol Sci)*, 32, 5, 773-785, (2011)
- HOLTBERND F., Eidelberg D., Functional brain networks in movement disorders: recent advances.

Current Opinion in Neurology, 25, 4, 392-401, (2012)

- 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)
- 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.
- WURINA Z.Y.F., Zhao S.G., Resting-state fMRI studies in epilepsy. *Neuroscience Bulletin*, 28, 4, 449-455, (2012)
- BUSH G., Valera E.M., Seidman L.J., Functional neuroimaging of attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and suggested future directions, *Biological Psychiatry, (Biol Psychiatry)*, 57,1273-1284, (2005)
- 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)
- 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)
- TAMM L., Menon V., Ringel J., Reiss A.L., Event-related 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)
- 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)
- TIAN L., Jiang T., Wang Y., Zang Y., He Y., Liang M., Altered resting state functional connectivity patterns of anterior cingulate cortex in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder, *Neuroscience Letters*, 400, 39-43, (2006)
- TIAN L., Jiang T., Liang M., Zang Y., He Y., Sui M., Wang Y., Enhanced resting-state brain activities in ADHD patients: A fMRI study, *Brain and Development*, 30, 342-348, (2008)
- CAO Q., Zang Y., Sun L., Sui M., Long X., Zou Q., Wang Y., Abnormal neural activity in children with attention deficit hyperactivity disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Neuroreport* 17, 1033-1036, (2006)