

**Parkinson Hastalarında
Birleşik Difüzyon MR-Fonksiyonel MR Analizi ile Beyin
Subtalamik Nukleus Çekirdeklerinin Lokalizasyonu ve
Derin Beyin Stimülasyonu Uygulaması**

Program Kodu: 1001

Proje No: 114E529

Proje Yürütücüsü: Prof. Dr. Gözde Ünal

Araştırmacı:

Yrd. Doç. Dr. Andaç Hamamcı

Doç. Dr. Mehmet Erşahin

Bursiyerler: Enes Albay, Devran Uğurlu

**31 Aralık 2017
İSTANBUL**

ÖNSÖZ

114E529 no’lu Parkinson Hastalarında Birleşik Difüzyon MR-Fonksiyonel MR Analizi ile Beyin Subtalamik Nukleus Çekirdeklerinin Lokalizasyonu ve Derin Beyin Stimülasyonu Uygulaması projemiz TÜBİTAK 1001 Araştırma Programı kapsamında desteklenmiştir. Projede fonksiyonel beyin çekirdeklerinin (SubTalamik Nukleus-STN gibi) salt anatomik lokalizasyonunun yetersizliği nedeniyle çok tipli (multi-modal) görüntülerden füzyon aracılığıyla yeni birleşik difüzyon ve fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) analiz teknikleri ortaya konmuştur. In vivo insan beyinde anatomik bağlantı ağlarının görüntülenmesi için şu anda mevcut tek teknik olan difüzyon MRG’nin ve buna ek olarak fonksiyonel bağlantı ağlarını incelemeye imkan veren invazif olmayan yeni durağan-hal fMRG (dh-fMRG) tekniğinin ortaklaşa kullanılması projenin yenilikçi yönlerinden birisidir. Tıp alanından gerçek bir klinik problemi bilgisayar bilimleri ve matematik bilimlerinin katkısıyla çözmek üzere TÜBİTAK tarafından desteklenen disiplinlerarası bu projemize sağladığı destek için TÜBİTAK’a teşekkür ediyoruz.

İçindekiler

1 Giriş	1
2 Literatür Özeti	2
2.1 Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) için STN'nin Yapısal MRG ile İncelenmesi	2
2.2 Beyin Fonksiyonel Aktivasyonunun Durağan-Hal Fonksiyonel MRG ile Kestirimi	5
3 Gereç ve Yöntemler	8
3.1 SubTalamik Çekirdeğin MRG ile Görüntülenmesi ve Ön İşleme	8
3.1.1 Veri Kümeleri ve Elde Edilme Protokolleri	8
3.1.2 Ön İşleme ve Hizalama	14
3.2 Beyin Beyaz Cevher Yolaklarının Difüzyon MRG ile Kestirimi	15
3.2.1 Yolak Yoğunluk Haritasının Olasılıksal Traktografi ile Oluşturulması	15
3.3 Fonksiyonel MRG ile Bağlantılık Haritalarının Kestirimi	20
3.3.1 Bağımsız Bileşenler Analizi (BBA)	20
3.3.2 Brodman Alanı 4 (BA4) ve Brodman Alanı 6 (BA6) ile STN Bölgesinin Tespit Edilmesi	20
3.3.3 Regresyon katsayıları kullanılarak STN'nin bölütlenmesi	20
3.3.4 STN'nin alt bölgeleri ile BA4 ve BA6 arasındaki korelasyon	24
3.4 Birleşik Yapısal-Fonksiyonel Analiz: Fonksiyonel Çekirdek (STN) ve Yolak Haritalarının Mul- timodal Kestirimi	24
3.4.1 Yolak Ağırlıklı Fonksiyonel Haritalama Yöntemi	24
3.4.2 Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Haritalama Yöntemi	25
4 Bulgular, Tartışma ve Sonuç	26
4.1 Olasılıksal Traktografi Deney Sonuçları	26
4.2 Durağan Hal Fonksiyonel MRG Analizi Sonuçları	29
4.2.1 BA4 ve BA6 ile STN Voksellerinin Korelasyonu Sonuçları	29
4.2.2 BA4 ve BA6 ile STN Voksellerinin Gecikmeli Korelasyonu Sonuçları	29
4.2.3 BBA bileşenleri ile STN Voksellerinin Korelasyonu Sonuçları	33
4.2.4 BBA bileşenleri ile STN Voksellerinin Gecikmeli Korelasyonu Sonuçları	34
4.2.5 İki örnekleli t-test Analizi	35
4.3 Fonksiyonel STN Bölütlenmesi	38
4.3.1 Sağ ve Sol STN İle Brodmann Alanı Vokselleri Arasındaki Korelasyon:	38
4.4 Birleşik Difüzyon-Fonksiyonel Analiz Sonuçları	40
4.4.1 Yolak Ağırlıklı Fonksiyonel Analiz Sonuçları	40
4.4.2 Fonksiyonel Ağırlıklı Difüzyon Analizi Sonuçları	41
4.5 Tartışma ve Sonuç	46
4.5.1 Öneriler	48

4.6 KISALTMALAR	50
---------------------------	----

Şekil Listesi

2.1	T2 ağırlıklı HCP MR görüntüsü. Sol: Aksiyal; Sağ: Koronal.	3
3.1	Hastanın T2 ağırlıklı MR görüntüsü. Sol: Aksiyal; Sağ: Koronal.	13
3.2	Brodmann Alanları (a) Brodmann Alanı 4 ve STN; (b) Brodmann Alanı 6 ve STN; (c) Brodmann Alanı 4, 6 ve STN	17
3.3	HCP verisi üzerinde oluşturulan ODF'lerin koronal görüntüsü: Sol:Koronal görüntüde ODF'ler; Sağ: STN bölgesindeki ODF'ler	18
3.4	Sol: Hasta verisinde oluşturulan ODF'lerin koronal görüntüsü; Sağ: STN bölgesindeki ODF'ler	18
3.5	HCP verisi üzerinde olasılıksal olarak oluşturulan yolaklar	19
3.6	HCP veri kümesi üzerinde BBA kullanılarak çıkarılmış bileşenler.	21
3.7	PPMI veri kümesi üzerinde BBA kullanılarak çıkarılmış bileşenler.	22
3.8	BA4 ve BA6 ile Sağ ve Sol STN vokselleri şekilde görüldüğü gibi elde edilmiştir.	23
4.1	Örnek bir HCP görüntüsü üzerinde STN'den kortekse doğru uzanan olasılıksal traktografi haritasından bir kesit.	26
4.2	HCP verisi (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar	27
4.3	Hasta verisi (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar	27
4.4	HCP verisi (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar	28
4.5	Klinik ortağımıza ait bir hasta olgusu üzerinde olasılıksal traktografi ile oluşturulan yolaklar (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar	28
4.6	Klinik ortağımıza ait ikinci hasta olgusu üzerinde olasılıksal traktografi ile oluşturulan yolaklar (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar	29
4.7	BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin korelasyonu HCP'den alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	30
4.8	BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin korelasyonu PPMI'dan alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	30
4.9	HCP ve PPMI'dan alınan dh-fMRG görüntüleri için BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin ortalama korelasyon.	31
4.10	BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu HCP'den alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	31
4.11	BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu PPMI'dan alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	32

4.12 Sol matris HCP ve sağ matris PPMI veri kümeleri için BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonun ortalaması.	32
4.13 BBA bileşenleri ile STN voksellerinin korelasyonu HCP veri kümesine ait iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	33
4.14 BBA bileşenleri ile STN voksellerinin korelasyonu PPMI veri kümesine ait iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	34
4.15 HCP ve PPMI veri kümeleri için BBA bileşenleri ile STN voksellerinin ortalama korelasyonu.	34
4.16 BBA bileşenleri ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu HCP'den alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	35
4.17 BBA bileşenleri ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu PPMI'dan alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.	35
4.18 HCP ve PPMI veri kümeleri için BBA bileşenleri ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu.	36
4.19 HCP ve PPMI veri kümesinde Brodmann Alanları ile STN voksellerinin korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki matris p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.	36
4.20 HCP ve PPMI veri kümesinde Brodmann Alanları ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.	37
4.21 HCP ve PPMI veri kümesinde BBA bileşenlerinin STN vokselleri ile korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki matris p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.	37
4.22 HCP ve PPMI veri kümesinde BBA bileşenleri ile STN'nin gecikmeli korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki matris p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.	38
4.23 Statik, dinamik ve gecikmeli dinamik kümeleme ile kontrol ve hasta grubu STN voksellerinin hiyerarşik kümelemesi	39
4.24 STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasında statik, dinamik ve gecikmeli dinamik korelasyon haritaları	39
4.25 Hasta ve kontrol grubu arasında STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasında statik, dinamik ve gecikmeli dinamik korelasyon haritalarındaki anlamlı farklı bölgeler	40
4.26 STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasında statik, dinamik ve gecikmeli fonksiyonel dinamik korelasyon haritalarının yapısal bağlantılık ile birleştirilmiş haritaları	41
4.27 PPMI veri kümesinden birinci olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.	42
4.28 PPMI veri kümesinden ikinci olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.	43
4.29 PPMI veri kümesinden üçüncü olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.	44
4.30 PPMI veri kümesinden dördüncü olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.	45

Tablo Listesi

3.1	HCP'den alınan yapısal T1 görüntüsünün MR protokolü	9
3.2	HCP'den alınan yapısal T2 görüntüsünün MR protokolü	9
3.3	HCP'den alınan yapısal difüzyon görüntüsünün MR protokolü	10
3.4	HCP'den alınan durağan-hal fMRG görüntüsünün MR protokolü	10
3.5	PPMI'dan alınan yapısal T1 görüntüsünün MR protokolü	11
3.6	PPMI'dan alınan yapısal T2 görüntüsünün MR protokolü	11
3.7	PPMI'dan alınan yapısal difüzyon görüntüsünün MR protokolü	11
3.8	PPMI'dan alınan durağan-hal fMRG görüntüsünün MR protokolü	11
3.9	Centermed Yapısal T1 görüntüsünün MR protokolü	12
3.10	Centermed'de hastadan alınan yapısal T2 görüntüsünün MR protokolü	12
3.11	Centermed'de hastadan alınan difüzyon görüntüsünün MR protokolü	13

Özetçe

Bu projede Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve durağan-hal fonksiyonel MRG (dh-fMRG) aracılığıyla subtalamik nukleus (STN) ve beyin kortikal bölgeleri arası bağlantıların oluşturulmasını sağlayan yeni bilgisayar yöntemleri geliştirilmiştir. Projenin klinik motivasyonu Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) tedavisi gören hastalarda hedeflenen STN çekirdeğinin motor korteks bölgelere bağlantı haritalarının multimodal MRG ile kestirimi ve STN'nin fonksiyonel bölütlenmesidir. Bu projede öncelikle STN derin beyin çekirdeğinden beyin motor kortikal bölgelere uzanan yolakların elde edilmesi amacıyla bir olasılıksal traktografi yöntemi geliştirilmiştir. Elde edilen yolaklar ile yolak yoğunluk haritaları oluşturulmuştur. İkinci olarak, STN'nin kortikal bölgelere fonksiyonel bağlantılığını kestirmek amacıyla dh-fMRG üzerinden regresyon analizi ve Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak istatistiksel yöntemler geliştirilmiş ve bu yöntemlere dayalı olarak STN fonksiyonel bölütlenmesi gerçekleştirilmiştir. Son olarak STN'nin fonksiyonel ve yapısal bağlantılarının ortaklaşa analizi amacıyla (i) yolak ağırlıklı fonksiyonel korelasyon haritaları; (ii) fonksiyonel ağırlıklı yolak yoğunluk haritaları oluşturulmuştur. Geliştirilen yöntemler kamuya açık normal denek ve Parkinson hastalığı veri kümelerinde çekilen görüntüler üzerinde ve projenin klinik ortağından elde edilen Parkinsonlu hasta verileri üzerinde gerçekleştirilmiş ve sonuçların literatürde MRG modaliteleri üzerinde gösterilen hastalarda STN motor korteks arası bağlantılıkların artması yönünde uyumlu olduğu görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: SubTalamik Nukleus (STN), motor korteks, Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG), durağan-hal fonksiyonel MRG (dh-fMRG), olasılıksal traktografi, fonksiyonel korelasyon analizi, birleşik yapısal fonksiyonel beyin bağlantılık haritaları, Parkinson, DBS

Abstract

In this project, novel computer methods for constructing connections between subthalamic nucleus (STN) and brain cortical regions based on Diffusion Magnetic Resonance Imaging (MRI) and resting-state functional MRI (rs-fMRI). The clinical motivation of the project is using multimodal MRI to estimate the connectivity maps between the motor cortex and the STN, which is targeted in those patients who are undergoing Deep Brain Stimulation (DBS) therapy, as well as the functional segmentation of the STN. First, a probabilistic tractography method is developed to extract the white matter tracts from the deep brain nucleus STN to the brain motor cortical regions. Track density maps are constructed based on the resulting tracts. Secondly, in order to estimate the functional connectivity of the STN to the cortex, regression analysis and Pearson correlation coefficients are used in statistical methods, and later used in the functional segmentation of the STN. Lastly, a joint structural and functional analysis is carried out by the two techniques developed where (i) track-weighted functional correlation maps; (ii) functionally-weighted track density maps are created. The developed methods are tested on two public datasets of healthy subjects and Parkinson Disease patients, as well as the Parkinson patients of the project clinical partner, and the results are in agreement with the literature in the observed increase in STN-motor cortex connectivity shown over MRI data.

Keywords: SubThalamic Nucleus (STN), motor korteks, Diffusion Magnetic Resonance Imaging (MRI), resting-state functional MRI (rs-fMRI), probabilistic tractografi, functional correlation analysis, joint structural functional brain connectivity maps, Parkinson, DBS

Bölüm 1

Giriş

Parkinson, distoni, epilepsi, obsesif kompulsif bozukluk, majör depresyon ve trigeminal nevralji gibi nörolojik fonksiyonel hastalıkların primer tedavisi olarak kabul edilen ilaç tedavisinin etkisiz kaldığı durumlarda Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) etkin bir tedavi tekniğidir. DBS tedavi tekniğinde hastalığa yol açan fonksiyonel bölge elektriksel olarak stimüle edilerek hastalık semptomları (örneğin hareket bozukluklarında istemsiz hareketler) baskılanmaktadır. DBS tekniğinde hedeflenen beyin merkezlerinin doğru ve güvenilir tayin edilmesi bu hastalıkların tedavisinde öncelikli problemlerden birisidir.

Parkinson hastalığında DBS tedavi tekniğinde hedeflenen fonksiyonel beyin çekirdeği Subtalamik Nukleus (STN) ve beyin kortikal bölgeleri arasındaki bağlantılar ancak ileri Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) teknikleri ile görüntülenebilmektedir. Canlı beyin dokusunda beyin beyaz cevher liflerinin yönelimleri Difüzyon MRG tekniği ile, fonksiyonel bağlantılar ise durağan hal-fonksiyonel MRG (dh-fMRG) tekniği ile incelenebilmektedir. Bu projede, Parkinson hastalığında etkili olduğu varsayılan ve DBS tedavisinin uygulandığı STN derin beyin çekirdeği ile ilintili sensorimotor fonksiyonel bozukluğun incelenmesine yönelik hesaplamalı bilgisayar yöntemleri geliştirilmesi amacıyla araştırma ve geliştirme çalışmaları yürütülmüştür.

Projede, Parkinson hastalarına DBS tedavisi uygulayan Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Beyin ve Sinir Cerrahisi Bölümü öğretim üyesi Doç. Dr. Mehmet Erşahin klinik ortağımızdır. Proje süresince kendisine gelen hastaların DBS tedavisi öncesi çekilen yapısal MRG (T1-, T2-ağırlıklı), Difüzyon MRG ve dh-fMRG görüntüleri de kullanılmıştır.

Projede aşağıdaki konu başlıklarında çalışmalar yapılmıştır:

1. STN'nin beyin korteks bölgelerine yapısal bağlantılıklarının Difüzyon MRG aracılığıyla oluşturulmasına yönelik bir olasılıksal traktografi yöntemi geliştirilmesi;
2. STN'nin beyin korteks bölgeleri ile arasındaki fonksiyonel bağlantılık haritalarının durağan hal fonksiyonel MRG verilerine dayalı olarak oluşturulmasına yönelik bir yöntem geliştirilmesi ve STN'nin bölütlenmesinde kullanılması;
3. Bağlantılıkta yapısal ve fonksiyonel bilginin birlikte kullanılması amacıyla yukarıda iki numaralı maddede geliştirdiğimiz fonksiyonel analiz yöntemine yolak bilgisinin katılması;
4. Bağlantılıkta yapısal ve fonksiyonel bilginin birlikte kullanılması amacıyla fonksiyonel ağırlıklı yolak yoğunluğu haritası oluşturmaya yönelik bir yöntem geliştirilmesi;
5. Yukarıda bahsedilen yöntemlerin Human Connectome Project (HCP) verileri, Parkinson's Progressive Markers Initiative (PPMI) verileri ve projenin klinik ortağının hasta verileri üzerinde sınanması.

Bölüm 2'de projede ele alınan medikal görüntüleme ve analizi problemine ait yapılan literatür taraması verilmiştir. Bölüm 3'de bu projede geliştirilen yeni yöntemlerin ayrıntıları anlatılmıştır. Bölüm 4'de önerilen yöntemlerin deney sonuçları, tartışma ve öneriler verilmiştir.

Bölüm 2

Literatür Özeti

Bu bölümde derin beyin stimülasyonu tedavisinde önem kazanan beyin merkezi SubTalamik Nukleus'un (STN) ileri MRG teknikleri ile incelenmesi üzerine yapılan literatür taramaları aktarılmıştır.

2.1 Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) için STN'nin Yapısal MRG ile İncelenmesi

DBS operasyonu öncesinde STN gibi ufak bir yapının tespit edilmesi ve elektrotların ilgili bölgeye doğru bir şekilde yerleştirilmesi için invazif olmayan çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. MRG teknolojisinin son yıllarda ilerlemesi ve farklı görüntüleme sekanslarının kullanılmaya başlanmasıyla STN'nin daha doğru tespit edilmesi mümkün olmaktadır. Temelde MRG görüntüleri kullanılarak dolaylı ya da doğrudan olmak üzere iki farklı şekilde STN'nin tespit edilmesi mümkün olmaktadır. DBS öncesi planlamalarda iki yöntemin birlikte kullanılması günümüzde oldukça yaygındır.

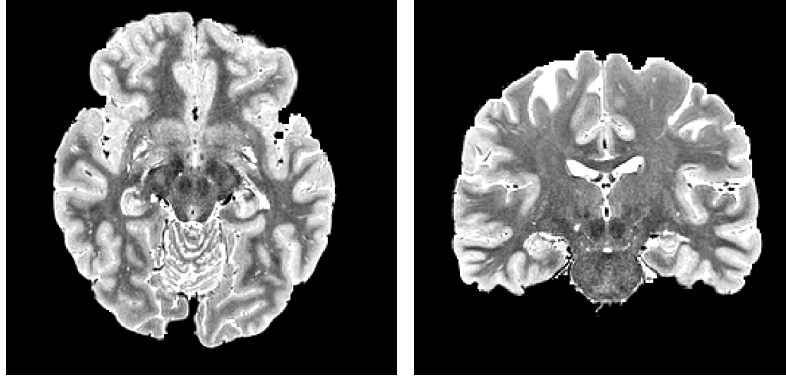
STN bireyler arasında farklılıklar göstermektedir. STN'nin doğru tespit edilebilmesi için yaygın olarak kullanılan Talairach atlasından faydalanılmıştır (Talarach ve Tournoux, 1988). Grup analizinin doğru yapılabilmesi için mümkün olan durumlarda hastanın MR görüntüleri standart uzaya taşınmıştır. Bunun mümkün olmadığı durumlarda örneğin beyin yolaklarının çıkartılması durumunda beyin atlası lineer olmayan çakıştırma yöntemleri kullanılarak her bir hastanın MR görüntülerinin uzayına taşınmış ve sonuçların standart uzaya taşınarak grup analizinin gerçekleştirilmesi yoluna gidilmiştir.

İnsan Konnektomu Projesi (Human Connectome Project - HCP)'den alınmış MR görüntülerinden birisi aşağıda gösterilmiştir (Şekil 2.1). Şekilde STN'nin bulunduğu basal ganglia bölgesi görülmektedir.

STN'nin görüntüleme protokolünde, tespit edilmesi için gerekli T2-ağırlıklı ve duyarlılık ağırlıklı görüntülerin yanında planlama sırasında kullanılması muhtemel T1-ağırlıklı görüntüler de çekilmektedir (Chandran vd., 2016). Bu gibi yapısal MRG sekansları ile beyin bölgeleri arasındaki bağlantılar gözlemlenememektedir.

STN üç fonksiyonel birimden oluşur. Bunlar motor, limbik ve asosiyatif kısımlardır. İnsanlarda $240mm^3$ kadar olan STN yapısal olarak temelde 2 kısımdan oluşur. Bunlar STN'nin üçte ikisini oluşturan rostral kısım ve üçte birini oluşturan kaudal kısımdır. Üçte ikilik rostral kısım da kendi içinde bu kısmın üçte birini oluşturan medyal ve üçte ikisini oluşturan lateral kısım olmak üzere ikiye ayrılır. Üçte ikilik rostral kısmın medyal bölümü limbik ve asosiyatif bölgenin bir kısmından oluşur. Üçte ikilik rostral kısmın lateral bölümünün ventral tarafı asosiyatif bölgenin diğer kısmını oluşturur. Üçte ikilik rostral kısmın lateral bölümünün kaudal kısmı motor kısmını oluşturur (Parent ve Hazrati, 1995; Shink vd., 1996; Joel ve Weiner, 1997).

STN'nin DBS uygulamasının üzerinden 20 yıldan fazla geçmiş olmasına rağmen STN üzerinde hangi noktanın uyarılması gerektiği tam olarak bilinmemektedir (Israel ve Bergman, 2016). STN'nin %30'u ile %50'si arasındaki kısmının hareketle ilgili olduğu tahmin edilmektedir. Bu bölgelerin çoğu çekirdeğin dorsal



Şekil 2.1: T2 ağırlıklı HCP MR görüntüsü. Sol: Aksiyal; Sağ: Koronal.

bölgesinde bulunmaktadır (DeLong vd., 1985; Wichmann vd., 1994a; Bergman vd., 1994).

DBS tedavisi için STN'nin belirlenmesinde dolaylı teknikler adı verilen ilk grupta anatomik referans noktaları ve atlas (şablon) verileri kullanılmakta, öte yandan doğrudan tekniklerde hastaya özgü T2-ağırlıklı MRG görüntüsü üzerinde beyin çekirdekleri belirlenmektedir (Brunenberg vd., 2012). Dolaylı tekniklerin hastaya özgü olmamaları, doğrudan tekniklerin ise anatomik MR görüntülerinin subtalamik bölgede kontrast düşüklüğü nedeniyle STN'nin belirlenmesinde dezavantaja sahip oldukları belirtilmiştir. Özellikle fonksiyonel hareket bozukluğu hastalıklarında, STN'nin dorsolateral motor bölgesinin stimüle edilmesinin daha etkili olduğu, ama bu STN altbölümünün T2-MRG gibi konvansiyonel MRG üzerinde kontrast yetersizliği nedeniyle ayrıştırılamadığı raporlanmıştır. Bu gibi literatür değerlendirme çalışmalarının sonucunda son senelerde kliniğe giren yeni MR görüntüleme tekniklerinin (difüzyon MRG ve fonksiyonel MRG (fMRG) gibi) STN'nin görüntülenmesinde kullanılmasının faydalı olacağı görüşüne varılmıştır.

Beynin yapısal ve fonksiyonel bağlantılarının oluşturulmasında kullanılan ileri MRG tekniklerinden öncelikle yapısal teknikleri ele alalım. Beynin yapısal bağlantısı denilince birbirinden uzak veya yakın nöron gruplarını bağlayan milyonlarca aksondan oluşan beyaz cevher yolak demetleri kastedilmektedir. Beyaz cevher yolları beyin otoyollarıdır ve uzamsal olarak ayrıık bölgeler arasında çok yüksek hacimli veri taşımaktadır. Beyaz cevher yollarının non-invazif değerlendirilmesini sağlayan difüzyon MRG tekniği, son senelerde sinirbilim ve beyin cerrahisi alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır. Difüzyon MRG tekniği akışkanların difüzyonuna dayanmaktadır. Robert Brown tarafından ilk defa keşfedilen (Brown, 1828) ve Einstein tarafından 1905'de ele alınan difüzyon hareketinin (Einstein, 1905) difüzyon MRG ile ölçülebilmesi yaklaşık son 25 yıl içerisinde mümkün olmuştur.

Einstein makalesinde bir akışkan içindeki bir parçacığın Brown Hareketinin sıvının difüzyon katsayısı D ile ilgili olduğunu göstermiştir (Einstein, 1905). Üç boyutlu bir uzaydaki serbest difüzyonda, herhangi bir parçacığın t süre sonunda bulunacağı pozisyon $\mathbf{d}$ 'nin olasılığı bir normal dağılım oluşturmaktadır:

$$p(\mathbf{d}, t) = \frac{1}{\sqrt{(4\pi t)^3 D}} \exp\left(-\frac{\mathbf{d}^T \mathbf{d}}{4tD}\right).$$

Bu durum sıvı hareketinin sınırlandırıldığı ortamlarda farklılık göstermektedir. Örneğin, insan beyin dokusundaki lifli bölgelerdeki su her yöne eşit miktarda dağılamamakta ve lifler boyunca daha fazla hareket etmektedir. Bu tür ortamlar serbest ortamların aksine kısıtlı bir difüzyona sahiptir ve bu tür ortamlar için Einstein'ın difüzyon katsayısı yerine Görünen Difüzyon Katsayısı (ADC) kullanılır.

Difüzyon hareketindeki bu kısıtlama difüzyon MR görüntülerinin temelini oluşturmaktadır. Difüzyon MR tekniğinde temel olarak, Spin-Eko sekansına farklı yönlerde difüzyon gradyanları eklenerek elde edilen çok yönlü difüzyon ağırlıklı görüntülerde liflerin, su difüzyonunun fazla olduğu yönlerde uzandığı görülmektedir.

Canlı vücuttaki lifli bölgelerden birisi de insan beyninin beyaz maddesidir. Beyaz madde boyunca uzanan aksonal yapı yönünde difüzyon daha fazla olmaktadır. Buna dayalı olarak difüzyon MR görüntüleme yöntemiyle korteks gri maddesinin fonksiyonel alanlarıyla derin beyin gri maddesini ve diğer beyin bölgelerini birbirine bağlayan beyaz maddenin yapısını ortaya çıkarmak mümkün hale gelmiştir. Difüzyon MR görüntüsünün elde edilmesinden sonra beyaz madde yolaklarının oluşturulması için son yirmi beş sene içerisinde farklı yöntemler geliştirilmiştir. İlk kullanılan yöntem (Basser vd., 1994) tarafından önerilen Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTG)'dir. Bu yöntemde en az altı farklı yönden difüzyon ağırlıklı görüntü ve bir tane difüzyon ağırlıksız MR görüntüsü alınır ve bu görüntülerden difüzyon tensörleri oluşturulur (Basser vd., 1994). Elde edilen tensörlerin Fraksiyonel Anisotropi (FA), Trace vb değişmezleri haritalanabileceği gibi, her bir vokseldeki belirgin yönelimler takip edilerek yolak haritaları çıkarılabilmektedir. Bu yöntemle beyinde elde edilebilecek milyonlarca yolağtan, hem yöntemin yüksek görüntü kalitesi hem de anlamlı olarak görselleştirilmesindeki problemler nedeniyle, sadece belirtilen hacimler arasındakiler değerlendirmekte ve yolaklar öbeklenmeye çalışılmaktadır.

DTG'nin yolakların kesiştiği noktalarda oldukça yetersiz kalması neticesinde yeni bir görüntüleme tekniği olarak Yüksek Açısız Çözünürlüklü Difüzyon Görüntüleme (HARDI) önerilmiştir (Tuch vd., 1999). Bu yöntemde difüzyon MR görüntüleri çok miktardaki eşit aralıklarla bir küre üstüne dağılmış açılardan alınır. Bu görüntülerden Yolak Dağılım Fonksiyonlarının (ODF) oluşturularak yolakların kesiştiği voksellerin daha iyi şekilde oluşturulması sağlanmıştır. HARDI'den ODF'lerin oluşturulması için küresel ters konvolüsyon gibi farklı yöntemler önerilmiştir (Tournier vd., 2004). HARDI teknikleri yüksek yön çözünürlüğüne sahip olmaları nedeniyle beyin beyaz cevher yolaklarının oluşturulmasında tercih edilen yaklaşımdır. Bu çalışmada ODF fonksiyonları kullanılarak traktografi uygulanmıştır.

Yolak traktografisi doğrusal ilerleyen veya olasılık temelli yaklaşımlarla gerçekleştirilebilir. Bunlardan en popüler olanı doğrusal ilerleyen yöntemdir. Bu yöntemde, seçilen bir başlangıç noktasından başlayan ve difüzyon ellipsoidinin uzandığı yönde ilerleyen çizgisel bir model oluşturulur. Farklı bir voksele geçildiğinde çizginin takip ettiği yön yeni voksel için hesaplanmış difüzyon ellipsoidinin uzanım yönünü takip eder. Sonuçta beyin beyaz cevherinin seçilen başlangıç noktasından itibaren hangi yönde ilerlediği 3B grafik objeleri ile gösterilebilir. Bu yaklaşım iki ana isimde bilinir: "streamline" traktografi (Basser vd., 2000) ve FACT (Fiber Assignment by Continuous Tracking) ve klinik bulgular ile doğruluğunun onaylandığı raporlanmıştır (Mori vd., 2002). Belirlenen başlangıç noktasından maksimum difüzyon doğrultusunda ve birbirine zıt yönde iki farklı çizgi takip edilir. Her yeni voksele geçildiğinde yolak sonlandırma kriterleri kontrol edilir ve eğer bu kriterlerden herhangi biri doğrulanırsa yolak sonlandırılır. Bu kriterlerden en önemlisi FA değeridir. Düşük FA değerleri gri cevherin olduğu kısımlarda görülür. Gri cevherin FA değerleri için tipik üst sınır 0.1-0.2'dir. Bir diğer sonlandırma kriteri de birbirini takip eden voksellerin özvektörleri arasındaki açıdır. Açı sınırı değeri olarak 30° gibi değerler alınabilir. Ayrıca gerçek lif yapılarını ifade etmeyecek kısalık veya uzunlukta olan yolaklar da atılır. Bu çalışmada ise bahsedilen standart tekniğin aksine olasılıksal traktografi yöntemi benimsenmiştir. Bu yaklaşımda ilgi bölgesindeki her voksel için ODF fonksiyonları oluşturulur. ODF olasılıksal değerlerine dayalı olarak her vokselde Monte Carlo esasına dayalı olarak yön örnekleme yapılarak ilerlenir ve aynı işlem defalarca yinelenerek oluşturulan yollar ile olasılıksal traktografi sonucu elde edilir (Girard vd., 2014).

Farklı bir yaklaşımla, difüzyon MRG'deki uzamsal çözünürlüğü son-işleme yöntemiyle artırmaya yönelik süper-çözünürlüklü yolak-yoğunluk haritası yöntemi önerilmiştir (Calamante vd., 2010). Bu yöntemde her bir vokselin içinden geçen yolak sayısı hesaplanarak bir yoğunluk haritası oluşturulmuştur.

Kortikal ve subkortikal bölgeler arasında yapısal bağlantılık analizinde, difüzyon görüntüleme ile talamus bölgesiyle gri cevher korteks arasındaki bağlantıların izinin sürülebildiği gösterilmiştir (Behrens vd., 2003). Difüzyon tensör görüntüleme ile talamik voksellerin kortikal bölgelere bağlantılıklarına göre kümelenmesi sağlanmış ve literatürde histolojik olarak belirlenmiş kümelenmelerle karşılaştırılmıştır. Her talamik voksel için traktografi yapılarak aynı hemisferdeki kortikal bölgelere bağlantılılığının olasılıkları hesaplanmış ve o voksel en yüksek olasılık veren kortikal bölgeye bağlı olarak sınıflandırılmıştır. Böylece talamus ortak kortikal bağlantılıklarına göre kümelendirilmiş ve bölgelerin farklı talamik çekirdeklere denk geldiği raporlanmıştır:

örneğin talamik lateral bölgenin motor kortikal bölge için yüksek olasılığı, ventral lateral ve ventral anterior çekirdeklerin primer motor korteks (M1) ve premotor kortekse (PMC) izdüşümü olduğu gözlemlenmiştir. Son senelere ait MRG'ye dayalı bir yapısal beyin yapı parsellemesi çalışmasında (Kasenburg vd., 2016), talamus voksellerinden alınan tohum noktaları ile kortikal bölgeler arasında en kısa yol yöntemine dayalı traktografi gerçekleştirilmiştir. Daha sonra her tohum vokselinden korteks üzerindeki voksellere bulunan yolların sayısına dayalı olarak histogram ve kümülatif dağılım hesaplanarak bu dağılımlar üzerinden hesaplanan bir güven aralığı aracılığıyla p-değerlerine bakarak talamik-kortikal bağlantılar istatistiksel olarak anlamlı bulunmasına göre haritalanmıştır.

STN'nin alt ünitelere ayrılmasını amaçlayan yukarıda bahsettiklerimize benzer bir çalışmada (Lambert vd., 2012), difüzyon MR traktografi ile yolak bağlantılıklarına göre insan STN çekirdeğinin 3 bölgeye (motor, limbik, çağrışımsal) ayrıldığı ve bu 3 farklı fonksiyonel bölgenin hayvan çalışmaları ile tutarlı olduğu raporlanmıştır. Fakat burada şu da belirtilmelidir ki literatürde halen STN'nin parsellenmesi konusunda tartışmalar sürmektedir. Örneğin (Alkemade ve Forstmann, 2014) makalesinde STN'nin üç bölümlü parsellenmesinin sadece hayvanlar/primatlar üzerindeki çalışmalara dayandırıldığı ama insanlar üzerindeki çalışmalardan aynı kesin sonuca henüz varılamayacağı savunulmuştur. Ardından buna cevap olarak yazılan (Lambert vd., 2015) makalesinde özellikle limbik ve motor bölgelerin in vivo MRG ile ayık olarak mevcut tekniklerle gösterilebildiği ama çağrışımsal (associative) parselin ise diğerleriyle örtüşmeli ve geçişli bir topoğrafik yapılanma şeklinde gözlemlendiği belirtilmiştir. Yine de 3Tesla MRG ile üçlü fonksiyonel parsellenme varsayımının DBS tedavi planlaması ve elektrot lokalizasyonunda faydalı olacağı savunulmaktadır. STN parsellenmesinde devam eden bu tartışmada in vivo insan üstünde ve ex vivo ve hayvanlar üstünde çalışan iki alana ait bulgular arasındaki farklılıkların ancak ileri ve yüksek çözünürlüklü görüntüleme tekniklerine dayalı olarak gelecekte çözülmesinin muhtemel olduğu belirtilmiştir.

Yine son sene içinde yapılan ilgili bulduğumuz iki difüzyon MRG çalışmasına baktığımızda, klinik bir makale olan ilkinde (Petersen vd., 2017), DBS tedavisi alacak olan 5 hastanın STN yapısının bağlantıları difüzyon MR traktografi teknikleri ile incelenmiştir. STN'nin motor kortekse olan bağlantıları hem DTG (tensöre bağlı deterministik) hem de olasılıksal bir traktografi ile oluşturulmuştur. Fakat olasılıksal yöntemin deterministik yöntemle göre bağlantıları daha sürekli ve STN'de dorsolateral bölgeye yoğunlaşmış olarak bulunduğu gözlemlenmiştir. Bizim çalışmamızda da, bağlantılar öncelikle bir deterministik traktografi ile ardından ise gerçekleştirdiğimiz bir olasılıksal traktografi yöntemi ile elde edilmiştir. Yine benzer şekilde, ikinci bir difüzyon makalesinde (Pujol vd., 2017), DBS tedavisinde hedeflenen ikinci bir subkortikal bölge olan Globus Pallidus (GP) ile STN arasındaki bağlantılar ve yine korteksle olan piramidal yolak bağlantıları Human Connectome Projesine ait veriler üstünde yine iki çeşit çok yönlü difüzyon MRG'ye dayalı hem deterministik hem de olasılıksal traktografi ile incelenmiştir. Her iki yöntemle de GP ve STN arasındaki bağlantıların tutarlı ve bilinen anatomiyile uyumlu olarak bulunduğu ama yanlış negatiflerin gözlemlendiği raporlanmıştır. Sonuç olarak, bu makalede belirtildiği gibi mevcut MRG tekniklerinin makroskopik yani milimetrik çözünürlükleri nöronal aksonların mikroskopik boyutlarıyla karşılaştırıldığında her vokselde birden fazla nöronal popülasyona ve yolağa ait akson grubunun olması ihtimali yüksektir. Bu da difüzyon MRG'nin halen bir araştırma aracı olarak faydalı bulunduğu ve alanda daha fazla çalışmanın yapılması gerekliliğine işaret etmektedir.

2.2 Beyin Fonksiyonel Aktivasyonunun Durağan-Hal Fonksiyonel MRG ile Kestirimi

Beynin çalışma mekanizmasının aydınlatılmasında beyindeki yapıların yapısal bağlılıklarının yanı sıra fonksiyonel bağlılıklarının da aydınlatılması büyük önem taşımaktadır. Bu amaçla sinir bilim ve beyin cerrahisinde yaygın olarak kullanılan yöntemlerden biri de gri cevherdeki aktivitenin görüntülenmesine yönelik olarak geliştirilen fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG)'dir. Son 25 - 30 yıl içerisinde fMRG yapısal bağlantılılığı olsun ya da olmasın beyinde eş zamanlı olarak etkileşimde bulunan bölgelerin ortaya çıkarılmasında başlıca kullanılan araçlardan biri olmuştur. fMRG teknolojisinde, deoksihemoglobin konsantrasyonunun

neden olduğu lokal manyetik homojenite bozulmalarına duyarlı gradyan-eko sekansları kullanılarak ardarda alınan görüntülerdeki beyin-oksijen-seviyesi bağımlı (BOSB) (Blood Oxygenation Level Dependent-BOLD) sinyal şiddetindeki değişimler analiz edilerek kortikal nöronal aktivitenin haritalanması amaçlanır (Ogawa ve Lee, 1990; Ogawa vd., 1990b,a). fMRG ile ölçülen bu sinyaller üzerinde yapılan çalışmalarda amaç hangi bölgelerden elde edilen sinyallerin senkronizasyon gösterdiğini yani korelasyonunun yüksek olduğunun tespit edilmesidir. Bu yöntem, deneğe çekim esnasında dışarıdan uyartılar verilirken veya belirli eylemler yaptırılırken elde edilen sinyallerin görevle korelasyonu hesaplanarak uygulanabildiği gibi, son dönemde geliştirilen durağan hal-fMRG yönteminde herhangi bir görev olmaksızın elde edilen sinyallerin birbiriyle olan ilişkisi analiz edilerek işlevsel ağlar belirlenmeye çalışılmaktadır. Durağan hal fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (dh-fMRG) beyindeki BOSB sinyalindeki düşük frekanslı dalgalanmaları ölçmeyi amaçlamaktadır. Bu sinyaldeki değişimlerin anlamlı olduğu gösterilmiştir (Biswall vd., 1995).

İnsan beyninin bazı bölümlerinin herhangi bir işi yaparken eş zamanlı olarak aktivite gösterdiği gösterilmiştir. Görev-fMRG ile yapılan çalışmalar sonucu görme, işitme ve dokunma gibi farklı görevler sırasında beyinde eş zamanlı olarak faaliyet gösteren bölgeler belirlenmiş ve bu bölgelerin oluşturduğu ağlar tespit edilmiştir (Rogers vd., 2007). Bu tür görev-fMRG'lerden farklı olarak durağan hal-fMRG çekimlerinde deneğin herhangi bir işe odaklanmadan sadece beklediği durumlarda beyinde eş zamanlı olarak çalışan bölgelerin tespit edilmesi amaçlanmaktadır (Rosazza ve Minati, 2011). Denek verilerinin grup çalışmalarında, insan beyninin durağan halde (hiç bir şey yapmadan/uyumadan gözleri açık olarak uzanma halinde) kuvvetli fonksiyonel ağlara sahip olduğu gözlemlenmiştir (Van den Heuvel vd., 2009; Rosazza ve Minati, 2011). Beynin durağan hal fonksiyonel bağlantılılığının incelenmesinde modelden bağımsız yöntemler kullanılmaktadır. Durağan Hal fonksiyonel MRG'de tohuma-dayalı veya ilinti-bazlı analiz yaklaşımında, seçilen beyin tohum bölgesinin zaman serisi, diğer tüm voksellerin zaman serisi ile ilintilendirilerek bir fonksiyonel bağlantılık haritası oluşturulur (Van den Heuvel ve Hulshoff Pol, 2010). Bir ilgi alanı (tohum bölgesi) seçme zorunluluğu olmadan yine modelden bağımsız global analiz yaklaşımları da beyin fonksiyonel bağlantılılığının araştırılmasında kullanılmakta, örneğin bağımsız bileşenler analizi (BBA) gibi veriye dayalı kaynak ayırma yöntemleri kullanılmaktadır (Calhoun vd., 2009).

Beyinde her vokselde ölçülen dh-fMRG sinyallerinin hangilerinin birbirleriyle daha ilişkili olduğunun tespit edilmesi için literatürde çeşitli yöntemler önerilmiştir. Bunlar dh-fMRG sinyallerinin Bağımsız Bileşen Analizi (BBA) yöntemiyle zamansal veya uzamsal olarak bağımsız bileşenlerine ayrılması (Calhoun vd., 2001, 2009), çeşitli kümeleme yöntemleri kullanılarak dh-fMRG sinyallerinin kümelenmesi (Achard vd., 2006), önceden belirlenmiş şablonlara göre belli bölgelerin sinyallerinin tespit edilmesidir. Belirtilen yöntemler kullanılarak çıkarılan sinyallerin birbirleriyle ya da ilgi bölgesi ile olan korelasyonlarının belirlenmesi ile bu bölgelerin birbirleriyle aynı anda çalıştığı gösterilebilir.

Difüzyon MRG ve durağan-hal fMRG tekniklerinin ikisinin de kullanıldığı literatüre bakıldığında, örneğin şizofrenik hastalar ve normaller arasında cerebellum yapısal ve fonksiyonel açıdan incelenmiştir (Liu vd., 2011). Yapısal olarak MCP ve SCP (middle ve superior cerebellar pedünküller) bağlantılıkları fraksiyonel anisotropi (FA) aracılığıyla, fonksiyonel açıdan ise cerebellum'da alınan tohum noktalarına olan fonksiyonel ilintilerin istatistiksel analizi ile incelenmiş ve her ikisinde de bozukluklar gösterilmiştir. Bir başka çalışmada varsayılan-mod ağında ayrı ayrı hem yapısal hem fonksiyonel bağlantıların bozulması minimal hepatik ensefalopati için raporlanmıştır (Qi vd., 2012). (Sharman vd., 2013) çalışmasında, Parkinson hastaları için anatomik ve fonksiyonel bağlantılıklar sağlıklı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. Parkinson'da kortikal-subkortikal ağlarda özellikle sensorimotor bağlantılarda (limbik ve çağrışımsal bağlantılara nazaran) azalma gözlemlenmiştir. Ayrı ayrı anatomik ve fonksiyonel bağlantı bozuklukları normallerle karşılaştırılarak gösterilmiştir. Ayrıca, bazı olgular için anatomik ve fonksiyonel bağlantılık endeksleri arasında bir ilinti raporlanmıştır.

Literatürdeki çalışmalarda yapısal ve fonksiyonel çalışmalarda genellikle yapısal ve fonksiyonel bağlantılık endeksleri ayrı ayrı hesaplanmış ve aralarındaki ilinti değerlendirilmiştir (Brunenberg vd., 2012). (Brunenberg vd., 2012) çalışmasında, DBS tedavisi planlama sürecinde, STN'nin ayrı ayrı yapısal bağlantılılığı ve fonksiyonel bağlantılılığı incelenmiştir. STN'nin alt ünitelere ayrıldığı bu çalışmada motor kortekse yapısal

bağlantılık STN'nin lateral bölgesinden yüksek, medial bölgesinden ise düşük bulunmuştur. Fonksiyonel bağlantılık analizinde ise motor kortekse en yüksek bağlantı posterior lateral STN bölgesinde gözlemlenmiştir.

Ortaklaşa yapısal-fonksiyonel bağlantılılığı gözönünde bulunduran genel bir çalışma olan (Calamante vd., 2013)'de her bir yüksek çözünürlüklü grid vokseli üstünden geçen yolak eğrisi üzerinde toplanan fonksiyonel bağlantılık harita değerlerinin o vokselde geçen tüm yolaklar için ortalaması alınarak yolak-ağırlıklı fonksiyonel bağlantılıklar hesaplanmıştır. Kullanılan fonksiyonel haritalar iki şekilde oluşturulmuştur: varsayılan-mod ağına ait posterior cingulate korteks (PCC) için tohum-tabanlı bir yöntemle ve bağımsız bileşenler analizi ile varsayılan-mod, dikkat, görsel ve sensorimotor ağlar için. Bu alanda grubumuza ait geçmiş bir ön çalışmaya (Hamamci vd., 2013) dayalı olarak bu çalışmada biz de yolak-ağırlıklı fonksiyonel haritalara ek olarak fonksiyonel ağırlıklı yolak haritaları oluşturan bir yöntem geliştirdik.

Yukarıda verdiğimiz literatür taramasına bakıldığında, STN derin beyin çekirdeği ve kortikal bağlantıları için ortaklaşa yapısal-fonksiyonel yöntemler bulunmamaktadır. Bu çalışmada, beyin fonksiyonel bozukluklarından Parkinson hastalığının DBS ile tedavisinde hedeflenen subkortikal bölge STN'nin parsellenmesi ve STN'den geçen beyaz cevherler yolaklarına ait difüzyon MRG ve dh-fMRG'ye dayalı birleşik yapısal-fonksiyonel beyin bağlantıları oluşturulmasına yönelik geliştirilen yöntemler ve yapılan analizler sonraki bölümlerde anlatılmaktadır.

Bölüm 3

Gereç ve Yöntemler

Parkinson hastalarının tedavi ve takibinde, hastalığın normallere göre beyin dokusunda oluşturduğu farklılıkların incelenmesinde, in vivo olarak çekilen ve faydalanan difüzyon MRG ve durağan-hal fonksiyonel MRG verilerinin analizine yönelik bu çalışmada şu bilgisayar yöntemleri geliştirilmiştir: (i) Parkinson'un Derin Beyin Stimülasyonunun (DBS) ile tedavisinde hedeflenen beyin SubTalamik Nukleus (STN) çekirdeğinin lokalizasyonu ve yapısal bağlantılarının traktografi ile oluşturulması; (ii) STN ile motor korteks arasındaki fonksiyonel bağlantı haritalarının oluşturulması ve STN'nin fonksiyonel bölütlenmesinde kullanılması; (iii) Difüzyondan gelen yapısal bağlantılık bilgisinin fonksiyonel analiz yöntemine dahil edilmesiyle birleşik analiz yöntemi elde edilmesi; (iv) Fonksiyonel görüntülerden gelen bağlantılık bilgisinin yapısal traktografi yöntemine dahil edilmesiyle birleşik analiz yöntemi oluşturulması. Aşağıda, öncelikle kullanılan veri kümeleri, MRG verilerinin gereken ön işleme ve ardından projede geliştirilen yöntemler anlatılmaktadır.

3.1 SubTalamik Çekirdeğin MRG ile Görüntülenmesi ve Ön İşleme

DBS'nin başarılı olmasında en önemli faktörlerden bir tanesi subtalamik çekirdeğin ve sınırlarının tam olarak tespit edilmesi ve tespit edilen bu çekirdeğin doğru bir şekilde fonksiyonel alt kısımlarına ayrılmasıdır. Bunlara ek olarak, STN'nin beyinde bağlantılık haritalarının oluşturulması ileri MRG tekniklerinden alınan veri kümelerinin üzerinde analiz yapabilecek hesaplamalı yöntemler geliştirilmesine dayanmaktadır. Bu bölümde, çalışmada kullanılan veri kümeleri ve üzerinde yapılan ön işleme adımları anlatılmaktadır.

3.1.1 Veri Kümeleri ve Elde Edilme Protokolleri

Bu çalışmadaki yöntemlerin geliştirilebilmesi için çok tipli (multimodal) MR görüntülerine erişim sağlanmıştır. Projede kullanılan ileri MRG sekansları: Çok Yönlü Difüzyon MRG (D-MRG) ve Durağan-Hal Fonksiyonel MRG (dh-fMRG)'dir. Bunların yanı sıra lokalizasyon için standart anatomik görüntüler T1-Ağırlıklı MRG (T1-MRG) T2-Ağırlıklı MRG de kullanılmıştır.

(i) Human Connectome Project (HCP) Veri Kümesi:

Beyin araştırmaları amacıyla geçen senelerde Amerika'da başlatılan Human Connectome Projesi (HCP) (Van Essen vd., 2013), yüksek çözünürlükte çekilmiş olan MRG verilerini tüm dünyadaki araştırmacılara açmıştır.

Bu çalışmada HCP veri kümesinden 38 adet sağlıklı denek verisi indirilmiştir. Bu görüntüler 3.0T Siemens Skyra makine ile alınmıştır. HCP Difüzyon MRG verisi çok kabuklu difüzyon görüntüsüdür.

HCP'ye ait durağan-hal fonksiyonel MRG görüntülerine ait parametreler ise şöyledir: TR=0.72sn, TE=33.1ms, FoV=208mm, Kesit Kalınlığı=2.0mm, Kesit Sayısı=72, Flip Angle=52°. Her zaman noktasında elimizde üç boyutlu bir dh-fMRG görüntüsü olduğu için her bir görüntü 4 boyutlu ve zaman serisinin uzunluğu 1200'dür.

Tablo 3.1: HCP'den alınan yapısal T1 görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	0.7x0.7x0.7 mm
SNR	1.0
Pozisyon	Isocenter
Oryantasyon	Sagital
Faz kodlama yönü	A $\gg$ P
FoV	224 mm
FoV Fazı	% 100
Kesit kalınlığı	0.7 mm
TR	2400.0 ms
TE	2.14 ms
Flip açısı	8 derece
Çoklu-kesit modu	Single shot
F $\gg$ H	224 mm
A $\gg$ P	224 mm
R $\gg$ L	180 mm

HCP MRG veri kümesine ait mevcut tüm parametreler Tablo 3.1, Tablo 3.2, Tablo 3.3, Tablo 3.4'de özetlenmiştir.

HCP'den alınan görüntüler ön işlemesi yapılmış olarak geldiği için bu veriler üzerinde herhangi bir ön işlem yapılmamıştır.

Tablo 3.2: HCP'den alınan yapısal T2 görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	0.7x0.7x0.7 mm
SNR	1.0
Pozisyon	Isocenter
Oryantasyon	Sagital
Faz kodlama yönü	A $\gg$ P
FoV	224 mm
FoV Fazı	% 100
Kesit kalınlığı	0.7 mm
TR	3200.0 ms
TE	565.0 ms
F $\gg$ H	224 mm
A $\gg$ P	224 mm
R $\gg$ L	180 mm

Tablo 3.3: HCP'den alınan yapısal difüzyon görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	1.25x1.25x1.25 mm
SNR	1.0
Slices	111
Faz kodlama yönü	R $\gg$ L
FoV	210 mm
FoV Fazı	% 85.7
Kesit kalınlığı	1.25 mm
TR	5520.0 ms
TE	89.50 ms
Flip açısı	78 derece
Çoklu-kesit modu	Aralıklı
Echo spacing	0.78 ms
EPI factor	144
b-value	3000 s/mm ²
Pozisyon	L0.0 P3.0 H6.0 mm
F $\gg$ H	210 mm
A $\gg$ P	180 mm
R $\gg$ L	139 mm

Tablo 3.4: HCP'den alınan durağan-hal fMRG görüntüsünün MR protokolü

Sekans	Gradient-echo EPI
FoV	208x180 mm
Kesit kalınlığı	2.00 mm
Kesit Sayısı	72
TR	720 ms
TE	33.10 ms
Flip açısı	52 derece
Echo spacing	0.58 ms

(ii) Parkinson's Progressive Markers Initiative (PPMI) Veri Kümesi:

Bu çalışmada Parkinson hastalarına ait başlıca görüntüler Parkinson's Progression Markers Initiative (PPMI) veritabanından elde edilmiştir (Marek vd., 2011). Toplam 17 kontrol ve 24 hasta verisi indirilmiştir. PPMI veritabanına ait görüntüler 3.0T Siemens Magnetom Trio Tim makinelerde elde edilmiştir.

PPMI'dan alınan veriler, HCP'nin aksine ham fMRG görüntüleri olarak alınmıştır, bu nedenle ön işlemeden geçirilmiştir. PPMI fMRG zaman serisi sinyalleri 210 zaman noktasında alınmıştır. PPMI MRG protokolleri Tablo 3.5, 3.6, 3.7 ve 3.8'de verilmiştir.

Son olarak Dr. Mehmet Erşahin'in Parkinson hastalarına ait görüntüler İstanbul'da Centermed İleri Görüntüleme Merkezi'nde 3.0T Siemens Magnetom Skyra makinesi ile çekilmiştir. Protokollerini bizim oluşturmuş olduğu MRG veri kümesinde, difüzyon görüntülerinin yüksek yön sayısına sahip olmasına dikkat edilmiştir. Difüzyona ek olarak durağan-hal fonksiyonel MRG görüntüleri alınmıştır. dh-fMRG parametreleri TR=2.3sn, TE=30ms, FoV=205mm, Kesit Kalınlığı=3.2mm, Kesit Sayısı=37, Flip Angle=90° olarak belirlenmiştir. Klinik ortağımızın hastalarının Centermed görüntü merkezi'nde yapılan MRG çekimlerine ait parametreler Tablo 3.9, Tablo 3.10, Tablo 3.11'de özetlenmiştir.

Tablo 3.5: PPMI'dan alınan yapısal T1 görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	1x1x1 mm
Kesit kalınlığı	1 mm
Fov	222 mm
TR	2300 ms
TE	2.98 ms
Flip açısı	9 derece

Tablo 3.6: PPMI'dan alınan yapısal T2 görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	1x1x3 mm
Kesit kalınlığı	3 mm
Fov	222 mm
TR	3000 ms
TE	101 ms
Flip açısı	150 derece

Tablo 3.7: PPMI'dan alınan yapısal difüzyon görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	2x2x2 mm
Kesit kalınlığı	2 mm
Fov	222 mm
TR	900.0 ms
TE	88 ms
Flip açısı	90 derece
b-value	1000 s/mm ²

Tablo 3.8: PPMI'dan alınan durağan-hal fMRG görüntüsünün MR protokolü

Kesit kalınlığı	3.3 mm
Kesit Sayısı	41
Fov	222 mm
TR	2400 ms
TE	25 ms
Flip açısı	80 derece

Tablo 3.9: Centermed Yapısal T1 görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	0.9x0.9x0.9 mm
SNR	1.0
Pozisyon	Isocenter
Oryantasyon	Transversal
Faz kodlama yönü	R $\gg$ L
FoV	230 mm
FoV Fazı	% 100
Kesit kalınlığı	0.9 mm
TR	600.0 ms
TE	12 ms
Çoklu-kesit modu	Single shot
F $\gg$ H	350 mm
A $\gg$ P	263 mm
R $\gg$ L	350 mm

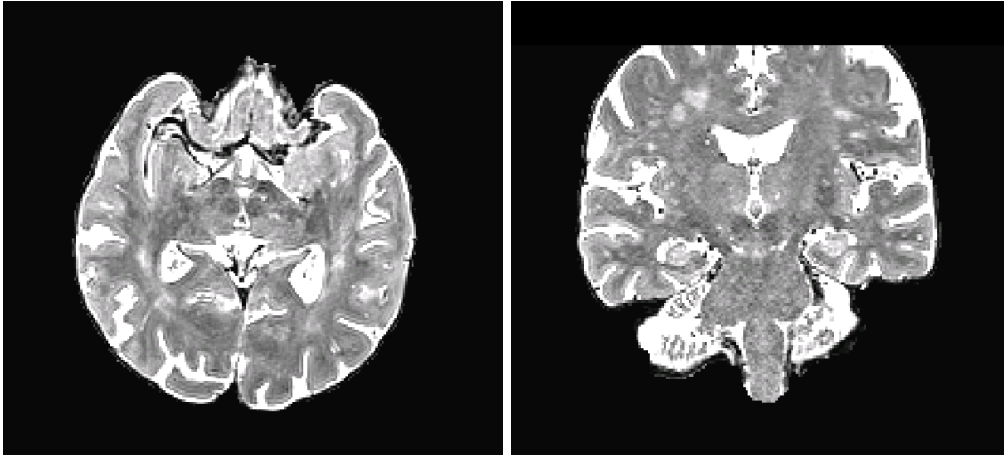
Tablo 3.10: Centermed'de hastadan alınan yapısal T2 görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	0.9x0.9x0.9 mm
SNR	1.0
Pozisyon	Isocenter
Oryantasyon	Transversal
Faz kodlama yönü	R $\gg$ L
FoV	230 mm
FoV Fazı	% 100
Kesit kalınlığı	0.9 mm
TR	3200.0 ms
TE	408.0 ms
F $\gg$ H	350 mm
A $\gg$ P	263 mm
R $\gg$ L	350 mm

Tablo 3.11: Centermed’de hastadan alınan difüzyon görüntüsünün MR protokolü

Voksel Boyutu	2x2x2 mm
SNR	1.0
Slices	64
Faz kodlama yönü	A $\gg$ P
FoV	244 mm
FoV Fazı	% 100.0
Kesit kalınlığı	2.0 mm
TR	8500.0 ms
TE	95.0 ms
Çoklu-kesit modu	Aralıklı
Echo spacing	0.69 ms
EPI factor	122
b-value	1000 s/mm ²
Pozisyon	R9.4 P17.6 F28.5 mm
F $\gg$ H	128 mm
A $\gg$ P	244 mm
R $\gg$ L	244 mm

Projede klinik ortağımıza ait bir Parkinson hastasının CenterMed Görüntüleme Merkezi’nde çekilen T2 ağırlıklı MR görüntüsünden bir örnek kesit aşağıda gösterilmiştir (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: Hastanın T2 ağırlıklı MR görüntüsü. Sol: Aksiyal; Sağ: Koronal.

Bu çalışmada, sağlıklı denek veri kümesi, hem HCP verilerine hem de PPMI veritabanında bulunan kontrol deneklerine aittir. Hasta veri kümeleri ise PPMI Parkinson hastaları MR görüntüleri ile, Centermed Görüntüleme Merkezi’nde çekilen MR görüntülerinden oluşmaktadır. Çalışmada gereken istatistiksel testler için yeterli sayıya Centermed görüntüleri ile ulaşamadığından, PPMI verisetinden alınan Parkinson hasta görüntüleri istatistiksel analizlerde kullanılmıştır. Klinik ortağımıza ait görüntüler ise görsel olarak sunulmuştur.

3.1.2 Ön İşleme ve Hizalama

HCP bilimsel araştırmalar için yüksek çözünürlüklü ön işleminden geçirilmiş MR görüntüleri sağlamaktadır. Bu nedenle HCP'den alınmış MR görüntüsünü tekrar ön işleminden geçirmeye gerek duyulmamıştır. PPMI ve Centermed'den alınan görüntüler önışlemesi yapılmamış veriler olduğundan dolayı görüntüler üzerinde aşağıdaki ön işlem yapılmıştır.

3.1.2.1 Difüzyon MRG Ön İşleme

Difüzyon MRG (DMRG) hacimleri her vokselde çok sayıda difüzyon gradyan yönüne karşılık gelen ölçümlerden oluşmaktadır: b_i , ($i = 1, \dots, N$). DMRG önışlemede, b_0 hacmi (difüzyon ağırlıksız) referans alınarak bütün farklı hacimler bu hacim üzerine çakıştırılır. İlk olarak difüzyon ağırlıklı görüntülerdeki çekimden kaynaklanan gürültülerin giderilmesi için eddy akım düzeltimi adı verilen önışlem ve yine beyin dokusunun ayrıştırılması (kafatası ve diğer beyin dışı dokuların görüntüden çıkartılması) işlemleri yapılır. Ardından b_0 hacmi ve buna bağlı olarak tüm difüzyon ağırlıklı hacimler de T1 görüntüsüyle yine multimodal katı çakıştırma (karşılıklı bilgi miktarına dayalı) tekniği ile hizalanarak hastanın tüm hacimlerinin bulunduğu ortak uzaya getirilmiş olur. Bu ön işlemler ve multimodal hizalama işlemleri, standart tek tipli (single modality) ve çok-tipli/multimodal çakıştırma yöntemleri ile yapılmıştır. Hasta verilerinin çakıştırmasında bilinen (ground truth) bazı validasyon tekniği yoktur, görsel olarak verilerin çakışma oranları kontrol edilerek yapılmıştır.

HCP'den alınan T2 MR görüntüleri üzerinde STN belirlenmiş ve STN maskeleri oluşturulmuştur. Daha sonra bu maskeler FLIRT algoritması ile difüzyon görüntüsünün b_0 'na hizalanmıştır.

Centermed İleri Görüntüleme Merkezi'nden elde edilen Parkinson hastalarının MR görüntülerine eddy akımı doğrulama algoritması uygulanmıştır. HCP'den alınan verilerde olduğu gibi T2 görüntüleri üzerinde STN'ler belirlenmiş ve aynı şekilde görüntüler difüzyon görüntüsünün b_0 'na hizalanmıştır.

3.1.2.2 Durağan Hal Fonksiyonel MRG Ön İşleme

PPMI ve Centermed verilerine uygulanan fMRG önışleme adımları sırasıyla şu şekildedir:

1. Kesit zaman doğrulaması: dh-fMRG sırasında bir zaman noktasında üç boyutlu bir görüntü alınmaktadır. Bu üç boyutlu görüntü n adet iki boyutlu kesitten oluşmaktadır. Fakat bütün kesit görüntüleri aynı anda alınmadığından dolayı yaşanan gecikmeleri gidermek ve bütün bir beynin aynı anda görüntülenmesi için literatürde rutin olarak uygulanan kesit zaman doğrulaması işlemi görüntülere SPM aracı ile uygulanmıştır (Friston vd., 1995).
2. Hizalama işlemi: MRG cihazında sabit durması istenen hasta zaman içerisinde istemli ya da istemsiz olarak kafasını oynatabilmektedir. Bundan dolayı yaşanan hataları gidermek için ilk zaman noktasındaki görüntüye referansla katı dönüşüm görüntülere uygulanmıştır.
3. Normalizasyon: Görüntülerin voksel boyutları 2mm'ye düşürülmüştür.
4. Son işlem olarak bütün görüntüler 2mm'lik MNI uzayına çakıştırılmış ve böylece standart uzay olan MNI uzayındaki atlasları kullanmak daha kolay hale gelmiştir.

dh-fMRG analizi için veri kümesi üzerinde özetle aşağıdaki yöntemler gerçekleştirilmiştir:

1. Bağımsız Bileşenler Analizi (BBA) ile normal denek veri kümesine ve PPMI Parkinson hasta veri kümesine ait bağımsız bileşenler elde edilmiştir. BBA analizi ile popülasyon verisini birbirinden bağımsız bileşenlere ayırarak birbirinden farklı aktivasyon karakterine sahip bölgelerin elde edilmesini amaçladık. Daha sonra bu bölgelerin zaman serileri ile STN'nin zaman serileri arasındaki korelasyon ve gecikmeli korelasyon incelenmiştir.

2. Literatürde mevcut anatomik atlaslar yardımıyla motor korteks bölgeleri (Brodmann Alanları 4 ve 6 (BA4 ve BA6)) ve STN'ye ait vokseller belirlenmiştir. Bu voksellere ait dh-fMRG zaman serileri veriden elde edilerek aralarında korelasyon ve gecikmeli korelasyon analizi yapılmıştır.
3. Ayrıca Sağ ve Sol STN'nin ortalama zaman serisiyle BA4 ve BA6'daki voksellerin korelasyonu ve gecikmeli korelasyonu incelenmiştir.

Son olarak geliştirdiğimiz yolak yoğunluk görüntüleme tekniğinde (Bölüm 3.4.2), ilk fonksiyonel MR hacminin, difüzyon gradyanları uygulanmadan alınmış görüntü olan B0 hacmine karşılıklı bilgi ölçütü ve katı olarak karşılaştırılmasıyla elde edilen dönüşüm her bir hacme ayrı ayrı uygulanarak fMRG verisi Difüzyon MRG verisine hizalanmıştır.

Bu yöntemde, fMRG hacimlerinin ön işleme için SPM12¹ programı kullanılmıştır. Ön işleme aşamasında her bir beyin hacmi ilk hacme hizalanmış ve 8mm FWHM gauss çekirdekli filtre uygulanarak uzaysal olarak yumuşatılmıştır.

3.2 Beyin Beyaz Cevher Yolaklarının Difüzyon MRG ile Kestirimi

3.2.1 Yolak Yoğunluk Haritasının Olasılıksal Traktografi ile Oluşturulması

Difüzyon MR görüntülerinden elde edilen veriler üzerinde çeşitli algoritmalar kullanılarak oluşturulan beyin traktografisi, canlı insan beynindeki anatomik bağlantıları tanımlamak için son yıllarda çok yaygın olarak kullanılan ve invazif olmayan oldukça etkili bir yöntemdir. Bu yöntemde daha önce de bahsedildiği üzere sıvı içerisindeki moleküllerin difüzyonundan yararlanılmaktadır.

Moleküllerin difüzyonundan dolayı MR görüntülerinde yaşanan sinyal kaybı istenmeyen bir durum olmasına rağmen bu difüzyon etkisi canlı organizmalardaki yapıların ortaya çıkarılması için kullanılan bir araca dönüştürülmüştür. 1965'te Stejskal ve Tanner MR sinyallerindeki azalmanın dokulardaki suyun difüzyonunun araştırılması için kullanılabileceğini farketmiş ve günümüzde de standart olarak kullanılan darbeli-gradyen spin yankı MR sekansını önermiştir (Stejskal ve Tanner, 1965). Difüzyon MR görüntüleme yaşanan sinyal kaybı difüzyonun olmadığı varsayılan S_0 görüntüsüne referansla aşağıdaki şekilde gösterilmektedir:

$$S/S_0 = f(\Delta, D, G, \delta) \quad (3.1)$$

S_0 , gradyen uygulanmadığında elde edilen sinyali, Δ difüzyon MR sırasında uygulanan faz-kayı ve yeniden-faz arasındaki süreyi, D difüzyon sabitini, G gradyenin şiddetini ve δ gradyenin uygulanma süresini temsil eder. LeBihan uygulanan manyetik gradyenin gücünü ifade etmek için b -değerini getirmiştir (LeBihan vd., 1993): $b = \gamma^2 G^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$. Difüzyon sırasında moleküllerin uzaklıklarının normal dağılımla dağıldığı varsayıldığında uygulanan gradyenden dolayı yeni sinyal şu şekilde olur:

$$S = S_0 e^{-\gamma^2 G^2 \delta^2 D \Delta} \quad (3.2)$$

Denklem 3.2'deki ifade serbest ortamlardaki difüzyon için doğru sonuç verse de beyindeki beyaz madde gibi izotropik olmayan ortamlarda gerçekleşen difüzyon için geçerli değildir. Douek ve arkadaşları bu izotropik olmayan ortamın ortaya çıkartılması için 3 boyutlu difüzyon görüntüleme kullanılması gerektiğini farketmişlerdir (Douek vd., 1991). Bunun için bir matematiksel çerçeve oluşturulması önerildi.

Basser ve ark. (Basser vd., 2000) 3 boyutlu difüzyon hareketini kısıtlayan yapıların tespit edilmesi için difüzyon tensör görüntülemeyi (DTG) önerdi. Bu yöntemde izotropik olmayan ortamlardaki difüzyonun yönünü belirlemek için difüzyon tensörü kullanılmaktadır. Difüzyon tensörü matematiksel olarak şu şekilde ifade edilir:

¹Statistical Parametric Mapping 12, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, UK

$$\mathbf{D} = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xy} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

Difüzyon tensöründeki her bileşen ilgili yöndeki difüzyon katsayısını ifade eder. $\mathbf{g} = \mathbf{q}/|\mathbf{q}|$ birim gradyen yönünü temsil ederken $\mathbf{D}$ tensörünü iki taraftan da $\mathbf{g}$ ile çarptığımızda aşağıdaki denklemi elde ederiz:

$$\mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g} = \begin{pmatrix} g_x & g_y & g_z \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xy} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} g_x \\ g_y \\ g_z \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Bu matris çarpımının sonucunda ise aşağıdaki elips denklemini elde ederiz:

$$\mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g} = D_{xx}g_x^2 + D_{yy}g_y^2 + D_{zz}g_z^2 + 2D_{xy}g_xg_y + 2D_{xz}g_xg_z + 2D_{yz}g_yg_z \quad (3.5)$$

$\mathbf{D}$ tensörü simetrik olduğu için altı bilinmeyenli bir denklem elde edilir. Bu altı bilinmeyenin elde edilmesi için altı difüzyon-ağırlıklı görüntüye ihtiyaç vardır.

Denklem 3.2'deki skalar difüzyon denklemi üç boyutlu izotropik olmayan durum için aşağıdaki şekle dönüşür:

$$S(\mathbf{g}, b) = S_0 e^{-b \mathbf{g}^T \mathbf{D} \mathbf{g}} \quad (3.6)$$

S 'yi elde etmek için en az altı difüzyon görüntüsü ile beraber bir de difüzyonsuz S_0 görüntüsüne ihtiyaç vardır.

DTG yöntemi beyin yolaklarının oluşturulmasında oldukça işe yaramış olsa da her vokselde difüzyonun Gauss modelinde olduğu varsayımına dayandığı için pek çok kısıtı bulunmaktadır. Birden çok yolağın kesiştiği, yolakların eğri şeklini aldığı, çatallandığı vb. vokselde istenen başarıyı gösterememektedir.

Bu nedenle DTG yerine Weeden ve Tuch tarafından 2000'li yıllarda Yüksek Açısız Çözünürlükle Difüzyon Görüntüleme (HARDI) kullanılması teklif edilmiştir (Weeden vd., 2000; Tuch vd., 2002). Bu teknikte görüntü çok fazla açıdan alınarak Yönelim Dağılım Fonksiyonları (ODF) oluşturulmaktadır.

HARDI görüntülerin alınmasında temelde üç farklı yöntem kullanılmaktadır:

1. Bütün bir q -uzayının 3 boyutlu kartezyen ızgara şeklinde yoğun olarak örneklenmesi ile elde edilen görüntü.
2. Tek bir b -değeri için q -uzayının tek-kabuklu küresel örnekleme ile örneklenmesi. Bu yöntem genellikle tek-kabuklu HARDI denir. Eğer birden çok b -değeri kullanılırsa bu yöntem çok-kabuklu HARDI denmektedir.
3. Son olarak bu iki metodun birleştirilmesiyle elde edilen Hibrid Difüzyon Görüntüleme (HYDI) kullanılmaktadır.

HARDI MR görüntülerinin alınmaya başlanması ile beraber bu görüntülerden beyin yolaklarının nasıl elde edileceği ile ilgili farklı yöntemler önerilmeye başlanmıştır. Önerilen yöntemlerin pek çoğunun temelinde beyindeki difüzyonun gerçekleştiği yönün tespit edilmesi yatmaktadır. Bu da bahsetmiş olduğumuz ODF'lerin hesaplanması anlamına gelmektedir.

Difüzyon MR görüntülerinin çekilmesine olanak sağlayan sinyal kaybı $E(\mathbf{q}, t) = S(\mathbf{q}, t)/S_0$ ile serbest ortamdaki difüzyon dağılım fonksiyonu $p(\mathbf{q}, t)$ arasında Fourier ilişkisi bulunduğu gösterilmiştir (Callaghan vd., 1988; Callaghan, 1991):

$$E(\mathbf{q}, t) = \int_{R^3} p(\mathbf{q}, t) e^{-2\pi i \mathbf{q}^T \mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (3.7)$$

Denklem 3.7'deki Fourier ilişkisi kullanılarak p olasılık dağılımının E 'nin ters Fourieri alınarak hesaplanabileceği gösterilmiştir (Callaghan vd., 1988; Callaghan, 1991):

$$p(\mathbf{q}, t) = F^{-1}(E(\mathbf{q}, t)) \quad (3.8)$$

Elde edilen p olasılık dağılımının dokuda gerçekleşen gerçek difüzyon dağılımı ile aynı açısal dağılımı gösterdiği gösterilmiştir (Cory, 1990). Bu nedenle difüzyon yönelim dağılım fonksiyonunun (ODF) p dağılımının açısal integrali alınarak elde edilmesi mümkündür.

$$\Psi(\theta, \phi) = \int_0^\infty p(\mathbf{r}, \theta, \phi) \mathbf{r}^2 d\mathbf{r} \quad (3.9)$$

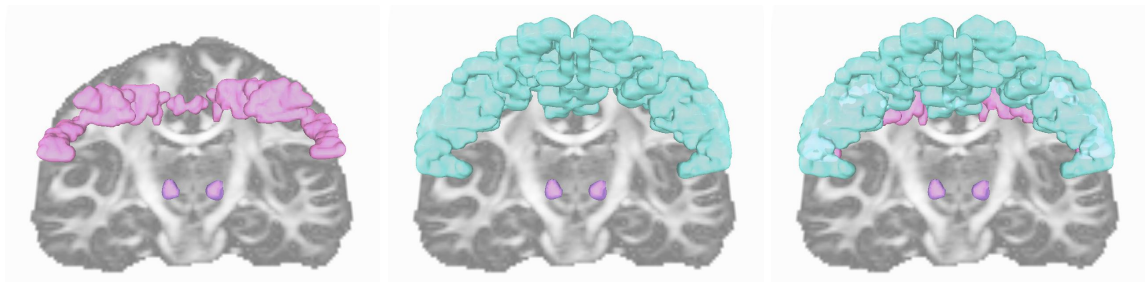
Bu yöntemden farklı olarak ODF'lerin oluşturulması için farklı yöntemler de önerilmiştir. Örneğin; Görünen Difüzyon Katsayısının (ADC) Tahmini (Frank, 2002; Alexander vd., 2002), q-Top Görüntüleme (qbi) (Tuch, 2002, 2004), Küresel Dekonvolüsyon Yöntemi (Tournier vd., 2004; Alexander, 2005), Çoklu Gauss Tensör Modeli (Tuch vd., 2002; Inglis vd., 2001), Top ve Çubuk Modeli (Hosey vd., 2005; Behrens vd., 2007) gibi. Bu yöntemler genel olarak iki başlık altında toplanmıştır. Model bağımsız yöntemler ve model tabanlı yöntemler. Model bağımsız yöntemler ODF'lerin elde edilmesinde vokselde bulunan yolaklar hakkında önceden herhangi bir varsayımda bulunmazlarken, model tabanlı yöntemler voksel hakkında önceden bir kestirimde bulunmaktadır.

ODF'lerin difüzyon MR görüntülerinden elde edilmesinden sonra bu ODF'leri kullanarak çalışan farklı traktografi yöntemleri önerilmiştir. DTG'den elde edilen tensörlerin yerine HARDI görüntülerden elde edilen ODF'ler kullanıldığı için bu yöntemler HARDI traktografik yöntemleri olarak isimlendirilebilir. ODF'leri kullanan bu yöntemler temelde deterministik ve olasılıksal olarak iki farklı şekilde ele alınabilir. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan olasılıksal yöntemler bir voksel içerisinde yolak yönünün baskın şekilde belli olduğu durumlarda deterministik yöntemlere göre bir üstünlük göstermese de aynı voksel içerisinde birden fazla yolağın bulunduğu durumlar için daha etkili sonuç verdiği gösterilmiştir (Behrens vd., 2007).

Bahsetmiş olduğumuz bu yöntemler Parkinson hastalığının tedavisinde uygulanan Derin Beyin Stimülasyonu yönteminin planlama aşamasının daha doğru yapılması ve tedavinin daha etkin bir sonuç vermesi için STN'den beyin korteksine giden sinir yolaklarının belirlenmesi ve STN'nin daha doğru olarak fonksiyonel bölgelerine ayrılabilmesi için kullanılmıştır.

STN'den beyin korteksine giden yolakların belirlenmesi için ilk olarak STN'nin sınırlarının tam olarak tespit edilmesi gerekmektedir. STN'nin belirlenmesi için doğrudan veya dolaylı yöntemler kullanılmaktadır. Dolaylı yöntemler içerisinde beyin atlaslarından faydalanılması yaygın bir yöntemdir. Doğrudan yöntemlerde ise T2 ağırlıklı veya duyarlılık ağırlıklı MR görüntüleri üzerinden STN işaretlenebilmektedir.

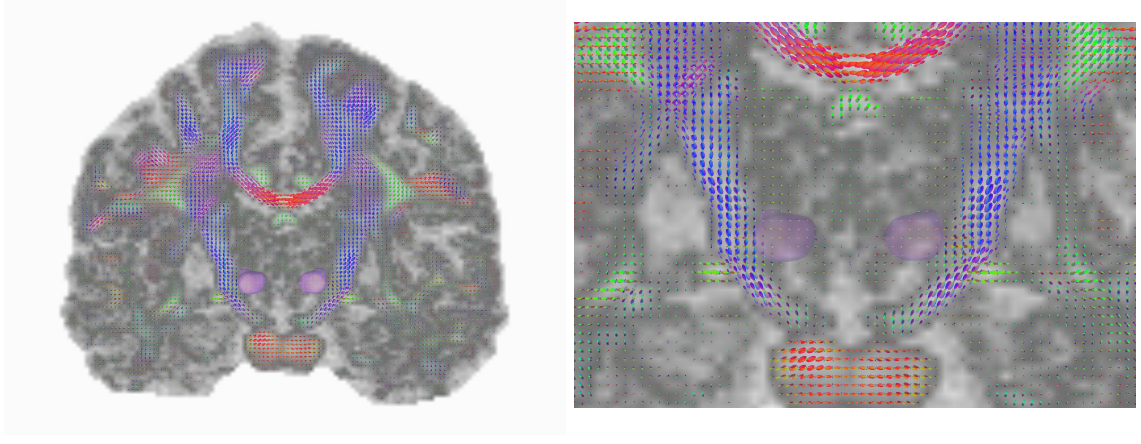
Talariach atlası kullanılarak HCP veri kümesine ait görüntüler üzerinde STN tespit edilmiş ve bu STN'lerden tohumlanarak deterministik algoritmalarla STN'den kortekste bulunan Brodmann Alanı 4 (Birincil Motor Korteksi) ve Brodmann Alanı 6 (premotor korteks ve tamamlayıcı motor alanı)'ya giden yolaklar çıkarılmıştır. Şekil 3.2'te STN ile beraber Brodmann Alanı 4 ve 6 gösterilmiştir.



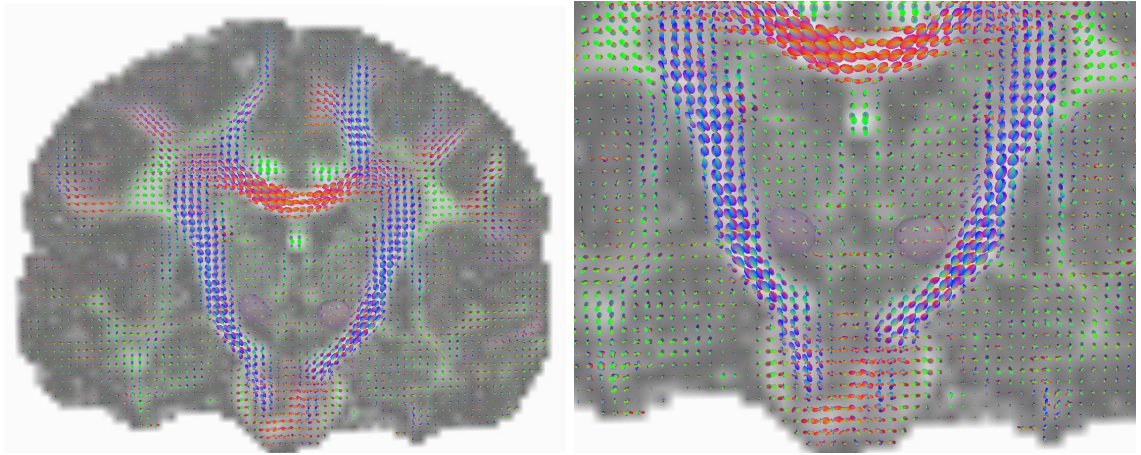
Şekil 3.2: Brodmann Alanları (a) Brodmann Alanı 4 ve STN; (b) Brodmann Alanı 6 ve STN; (c) Brodmann Alanı 4, 6 ve STN

HCP difüzyon MR görüntüsü üzerinde Genelleştirilmiş q-Örnekleme tekniği (Yeh vd., 2010) kullanılarak spin dağılım fonksiyonları oluşturulmuştur. Difüzyon ODF dekonvolüsyonlar bu spin dağılım fonksiyonları

kullanılarak yeniden oluşturulmuştur (Yeh vd., 2011). Oluşturulan ODF'ler HCP veri kümesine ait bir görüntü üzerinde (Şekil 3.3) ve klinik ortağımıza ait bir hasta görüntüsü üzerinde (Şekil 3.4) görselleştirilmiştir.



Şekil 3.3: HCP verisi üzerinde oluşturulan ODF'lerin koronal görüntüsü: Sol:Koronal görüntüde ODF'ler; Sağ: STN bölgesindeki ODF'ler



Şekil 3.4: Sol: Hasta verisinde oluşturulan ODF'lerin koronal görüntüsü; Sağ: STN bölgesindeki ODF'ler

3.2.1.1 Geliştirilen Olasılıksal Traktografi Yöntemi

Literatürde önerilen olasılıksal traktografi yaklaşımına benzer bir olasılıksal traktografi yöntemi geliştirdik. Elde ettiğimiz ODF'leri yolak yön dağılım olasılıkları olarak normalize ettik. Traktografi başlatıldığında, bir vokselde, rastgele bir yön (θ, ϕ) için bu şekilde elde ettiğimiz olasılık $P(\theta, \phi)$ olarak düşünüldüğünde, olasılıkla orantılı olarak o yönde ilerledik. Bu işlemi her bir voksel için 64 kere tekrarladık. Bunun sonucunda binlerce yolak elde ettik. Traktografi durdurma kriteri olarak, yolak üzerindeki lokal açıdaki değişimin belli bir açıdan fazla olması durumunda, o yöndeki ilerleme durdurulur. Olasılıksal yöntemin deterministik traktografiye göre avantajı deterministik yöntemlerde yolağın üstünde lokal anizotropi ve açığa bağlı olarak

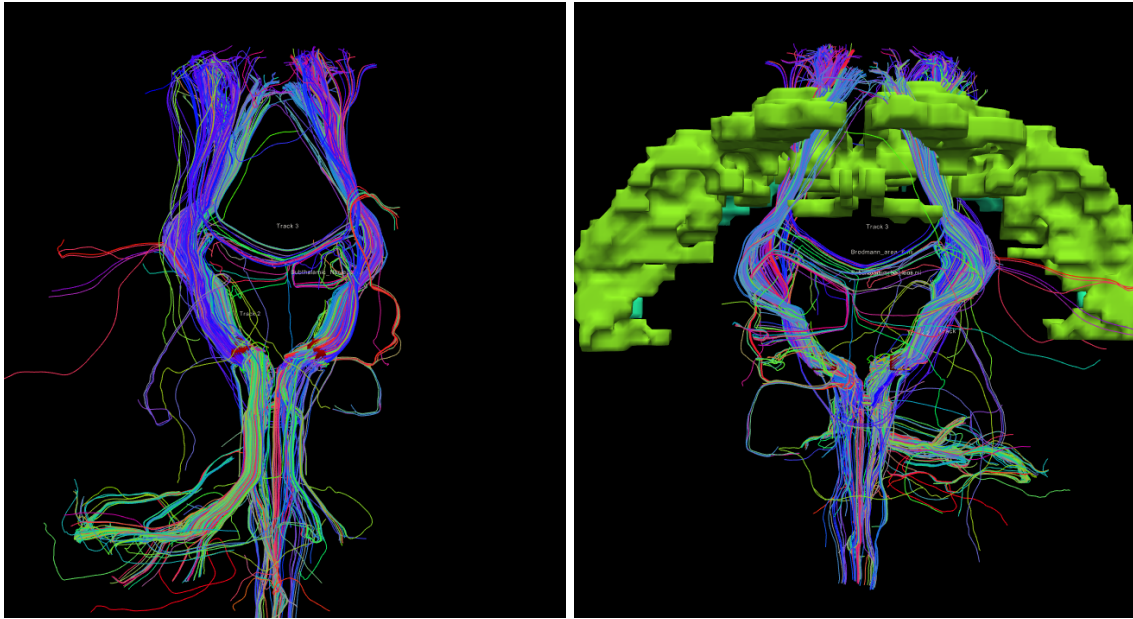
keskin durdurma kriterlerine ihtiyaç duyulması ve buna bağlı olarak derin gri cevher beyin yapıları ve korteks üzerinde lif yollarının erken termine olması ile bu bölgeler için oluşturulan yolak demetlerinin yetersiz kalmasıdır. Olasılıksal yaklaşımda ise, durdurma kriterinin esnetilmesi ile bu kriterlere ve gürültüye karşı daha gürbüz bir yöntem ortaya çıkmaktadır. Ayrıca, olasılıksal traktografi bir vokselin içinde birden fazla yönde geçen yolak popülasyonu olması durumunda farklı yönlerde ilerleme yetisine sahiptir. Bu da STN gibi birçok yolağın geçtiği düşünülen bir derin beyin çekirdeğinin analizinde önem kazanmaktadır.

Olasılıksal traktografi sonucu binlerce yolak oluşmaktadır fakat bizi ilgilendiren yolaklar STN ve Brodmann Alanları arasında olanlardır. Bu nedenle STN ile ilgili Brodmann bölgeleri arasında olan yolaklar filtrelenerek ayrı ayrı elde edilmişlerdir.

Olasılıksal traktografi için geliştirdiğimiz yöntem şu şekilde özetlenebilir:

1. Difüzyon görüntüleri üzerinde QBI yöntemi kullanılarak ODF'ler oluşturulmuştur.
2. Kısıtlı Küresel Dekonvolüsyon (CSD) algoritması (Tournier vd., 2007) kullanılarak ODF'ler üzerinden fiberODF'ler (fODF) elde edilmiştir.
3. Oluşturulan fODF'lerden geliştirdiğimiz ve yukarıda anlatılan olasılıksal traktografi yöntemi ile yolaklar çıkartılmıştır.
4. Bu yolaklar sadece Brodmann Alanları ve STN arasındakileri bulmak yolakları bulmak için filtrelenmiştir.

HCP veri kümesine ait bir MR görüntüsü üzerinde STN'den tohumlanarak oluşturduğumuz olasılıksal yolaklara bir örnek Şekil 3.5'de gösterilmiştir.



(a) STN'den çıkan yolakların koronal görünümü

(b) STN'den BA 4 ve 6'ya giden yolaklar

Şekil 3.5: HCP verisi üzerinde olasılıksal olarak oluşturulan yolaklar

3.3 Fonksiyonel MRG ile Bağlantılık Haritalarının Kestirimi

STN'nin motor korteks ile doğrudan ve dolaylı olarak bağlantısının bulunduğu gösterilmiştir (Brunenberg vd., 2012). Parkinson hastalarında da STN ile motor korteksin fonksiyonel bağlantısının arttığı tespit edilmiştir (Baudrexel vd., 2011). Bu nedenle bu çalışmada STN'nin DBS öncesinde hangi bölgelerinin motor bölgeleriyle ve diğer durağan hal ağlarıyla olan bağlantılılığının tespit edilmesi için dh-fMRG görüntülerine dayalı bir yöntem geliştirilmiştir.

3.3.1 Bağımsız Bileşenler Analizi (BBA)

Bağımsız Bileşen Analizi (BBA), bir kaynaktan karışmış olarak gelen bağımsız sinyallerin ayrıştırılması için kullanılan bir yöntemdir. BBA yöntemi tek bir denekten alınan fMRG verisine uzamsal olarak (McKeown vd., 1998a) uygulanabildiği gibi, zamansal olarak da uygulanabilir (Biswall ve Ulmer, 1999). BBA aynı zamanda uzamsal veya zamansal olarak birleştirilmiş fMRG verilerine de uygulanmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (Calhoun vd., 2001, 2009).

BBA yöntemi görev-fMRG ve durağan hal-fMRG görüntülerinin analizi için de kullanılmaktadır. BBA, durağan hal-fMRG görüntülerinden Varsayılan Mod Ağı (VMA) ve diğer durağan hal ağlarının çıkartılmasında oldukça başarılı sonuçlar vermiştir (Lee vd., 2013). Bu çalışmada hem sağlıklı bireylerin durağan hal-fMRG veri seti üzerinde ve hem de PPMI Parkinson hastalarının veri kümesi üzerinde Infomax BBA algoritması kullanılarak çeşitli durağan hal ağları tespit edilmiştir (Bell ve Sejnowski, 1995). Tespit edilen bu ağlar Şekil 3.6 ve 3.7'de görülebilir.

38 görüntü üzerinde SPM tabanlı GIFT aracını kullanılarak uygulanan grup-BBA sonucunda toplam beş adet durağan-hal ağı çıkarttık. Bunlar Sol Yönetimsel Kontrol Ağı, Görsel Medyal Ağ, Varsayılan Mod Ağı, Duyusal Ağ ve Görsel Oksipital Ağıdır. BBA yöntemiyle çıkartılan her bir bileşen için tek bir zaman serisi elde edilmiştir. Bu ağların elde edilen zaman serileri ile STN voksellerinin korelasyonları ve gecikmeli korelasyonları incelenmiştir.

28 hasta görüntüsünün bulunduğu hasta veri kümesi üzerinde de grup-BBA sonucunda HCP veri kümesi üzerinde elde ettiğimiz beş durağan-hal ağı çıkartılmıştır. Aynı şekilde bu ağların STN vokselleri ile yaptıkları korelasyon ve gecikmeli korelasyonları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar Deneyler Bölümü'nde verilmiştir.

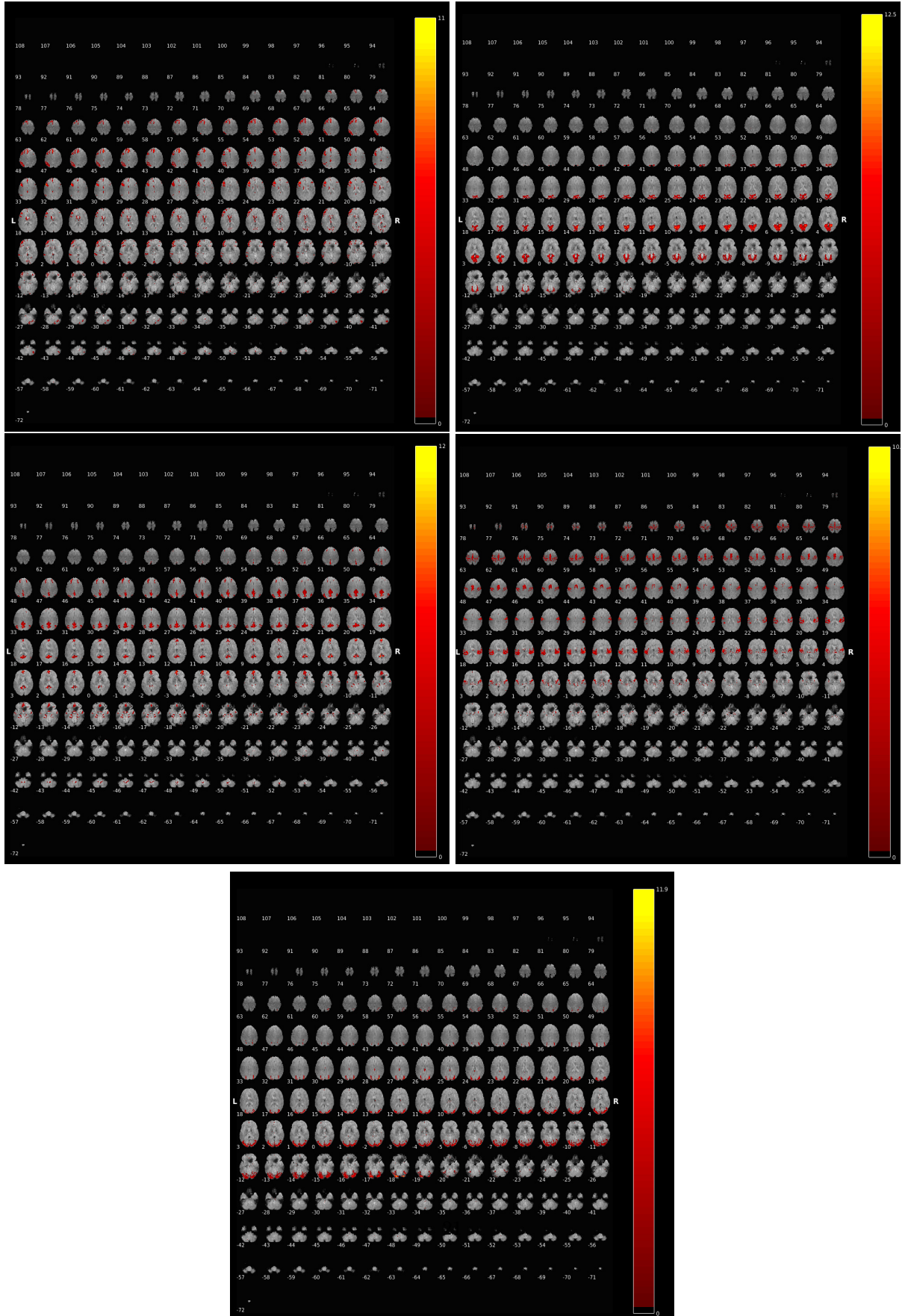
3.3.2 Brodman Alanı 4 (BA4) ve Brodman Alanı 6 (BA6) ile STN Bölgesinin Tespit Edilmesi

Bu çalışmada insan beyinde motor hareketleri ile ilintili bölgeler ile STN bölgelerinin arasındaki korelasyonu incelenmektedir. Bu sebeple, Birincil Motor Korteksi kapsayan Brodmann Alanı 4 (BA4) ile Premotor Korteksi ve Ek Motor Alanını kapsayan Brodmann Alanı 6 (BA6) ilgili korteks bölgeleri olarak seçilmiştir.

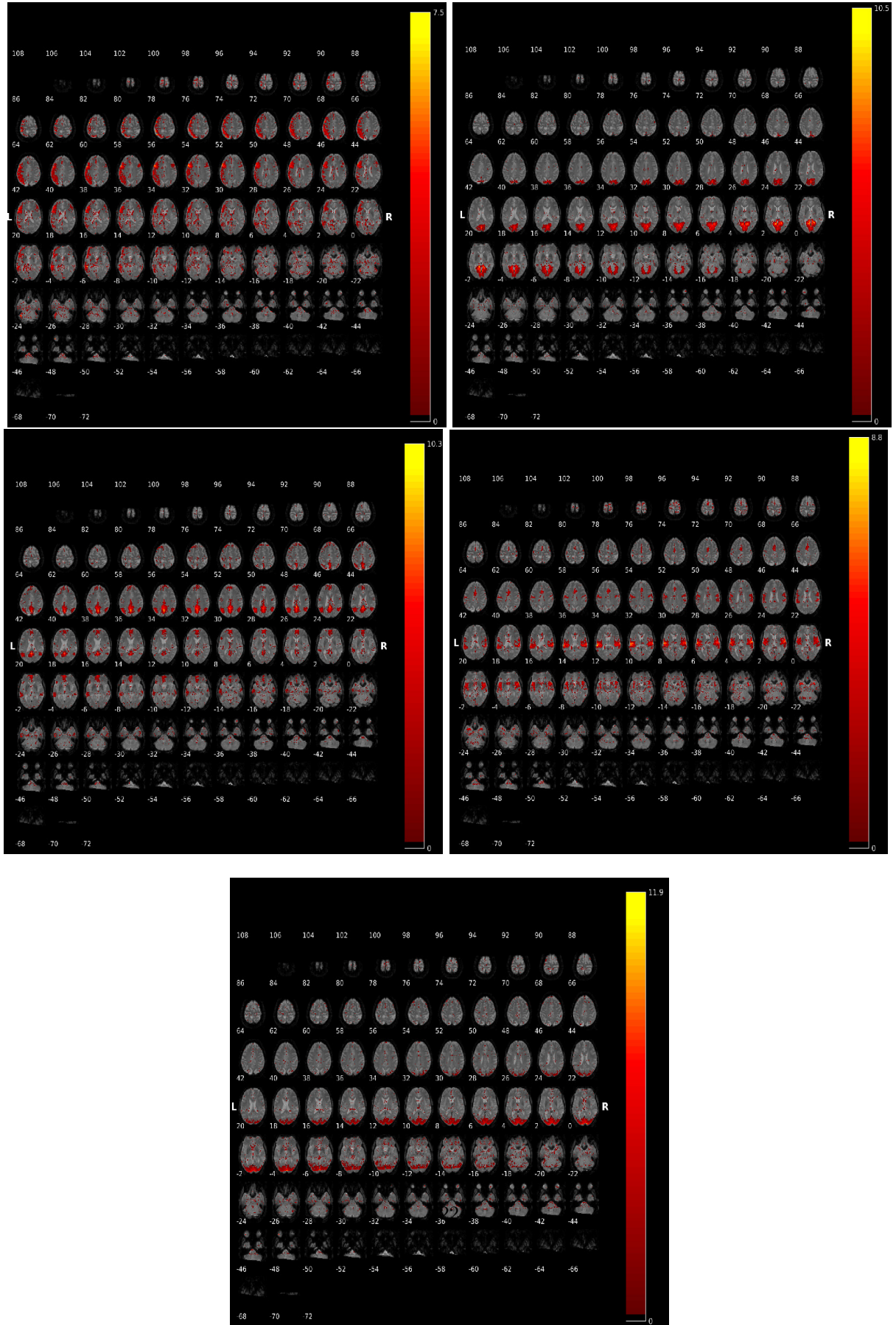
Brodmann Alanlarının ve sağ ve sol STN bölgelerinin tespit edilmesi için literatürde çok fazla yararlanılan MNI uzayındaki Jülich ve Talariach atlaslarından faydalanılmıştır (Talarach ve Tournoux, 1988; Eickhoff vd., 2007). Şekil 3.8'da bu atlaslardan elde ettiğimiz bölgelerin beyin üzerinde hangi bölgelere denk geldiği gösterilmiştir. Brodmann alanları oldukça büyük ve sağ ve sol yarım kürelerde bulunduğu için tek bir bölge olarak alınmayıp kendi içinde de alt bölgelere ayrılmıştır. STN bölgesinin birçok farklı renkten oluştuğu görülmektedir. Bunun nedeni her bir STN vokseli için Brodmann Alanlarından elde edilen bölgelerin zaman serileri ile olan korelasyonunun ayrı ayrı incelenmiş olmasıdır. Bu atlaslar kullanılarak beyin üzerinde ilgili bölgeden sinyal elde edilmiştir. Bir sonraki aşamada Şekil 3.8'de gösterilen voksellerin zaman serileri arasındaki korelasyon analizi gerçekleştirilmiştir.

3.3.3 Regresyon katsayıları kullanılarak STN'nin bölütlenmesi

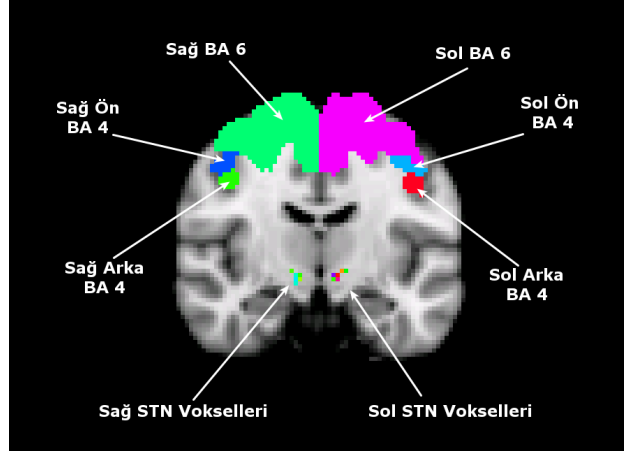
STN'nin beyin diğer bölgeleri ile olan uzamsal-zamansal bağlantılık analizi gerçekleştirilmiştir. STN üzerindeki v vokselinin zaman sinyali olan Y 'nin motor bölgeye ait bir vokseller dizisi ($i = 1, \dots, m$) üstündeki



Şekil 3.6: HCP veri kümesi üzerinde BBA kullanılarak çıkarılmış bileşenler.



Şekil 3.7: PPMI veri kümesi üzerinde BBA kullanılarak çıkarılmış bileşenler.



Şekil 3.8: BA4 ve BA6 ile Sağ ve Sol STN vokselleri şekilde görüldüğü gibi elde edilmiştir.

zaman serisi sinyalleri $X_i, i = 1, \dots, m$ doğrusal regresyon (bağlanım) ile şu şekilde ifade edilir: $Y = Xb + \epsilon$ burada $Y : N_f \times 1$ boyutlu bir vektör, $X = (X_1, \dots, X_m) : N_f \times m$ boyutlu model matrisi, b ise $m \times 1$ boyutlu parametre vektörüdür. $\epsilon : N_f \times 1$ boyutlu hata vektörüdür, Gauss olasılığı $N(0, \sigma^2 I)$ ile modellendiğinde, b 'nin olağan en küçük kareler kestirimi :

$$b = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (3.10)$$

ile verilir.

Buradan bulunan b katsayıları motor bölgedeki her bir i vokselinin STN bölgesindeki v vokselinin aktivasyonunu açıklamaktadır. Bu katsayılar kullanılarak STN bölgesindeki vokselleri kendi aralarında bölütleme mümkündür. Pek çok çalışmada beynin fonsiyonel bağlantılığının değişmediği ve statik olarak kaldığı kabul edilerek zaman serileri arasındaki ilişki bu varsayım üzerine açıklanmıştır. STN vokselleri ile motor bölgeleri arasında statik bir ilişki olduğunu kabul edilerek b katsayıları hesaplanmış ve bu katsayılar STN voksellerinin kümeleneğinde kullanılmıştır.

Yukarıda anlatılan **statik analiz**in yanı sıra beyin bölgeleri arasındaki ilişkinin sürekli değişebilen yapısı da göz önüne alınarak **dinamik analiz** de yapılmıştır. Dinamik analizde fMRG zaman serileri sinyallerinin karşılaştırılmasında, birinci zaman serisi üzerinde gezdirilen bir pencere (t_i, t_f) diğer zaman serisinin ilgili penceresi üzerine oturtularak pencere içersinde kalan zaman serileri arasında statik durumda olduğu gibi doğrusal bağlanım analizi yapılarak b katsayıları hesaplanmıştır. Zaman serileri üzerinde gezdirilecek olan pencerenin boyutu zaman serilerinin ön işlenmesi sırasında zaman serilerindeki minimum frekans olarak belirlenen değerin 1.5 katı olarak seçilmiştir (Sakoğlu vd., 2010).

Dinamik analizde ikinci bir yaklaşım **gecikmeli dinamik analizdir** (Jafri vd., 2008). Bu yöntemde dinamik analize ek olarak iki bölge arasında gecikmeli bir korelasyon olabileceği düşünülmüştür. Gecikme miktarı statik korelasyon üzerinde maksimum gecikme baz alınarak hesaplanmıştır. Daha sonra gecikme miktarı zaman serilerine çevrimsel olarak eklenmiş ve yeni zaman serileri üzerinde dinamik analiz uygulanmıştır. Yine dinamik analizde olduğu gibi b katsayıları elde edilmiştir. Bu katsayılar bütün örnekler için ayrı ayrı elde edilmiş ve elde edilen katsayılar peşpeşe eklenerek her vöksel için bir vektör elde edilmiştir. Ayrıca sağ ve sol STN vokselleri kendi arasında gruplanmıştır. Bir vöksel statik analizde elde edilen vektör uzunluğu L , örnek sayısı S , vöksel sayısı V ise $L = S \times V$ kadardır. Dinamik analizde ayrıca pencere sayısı da çarpan olarak vektör uzunluğuna gelmektedir. Kümeleme algoritması her STN vokseli için elde edilen bu katsayıları kullanarak sağ ve sol STN'i kümelemektedir.

STN literatürde insan olmayan primatlarda limbik, asosiyatif ve motor olmak üzere 3 temel bölgeye ayrı-

rılsa da burada premotor ve birincil motor bölgelerini oluşturan Brodmann Alanları 4 ve 6 ile olan bağlantılık incelenmek istendiği için STN vokselleri iki kümeye ayrılmıştır (Hamani vd., 2004).

Kümeleme yöntemi olarak yığınsal hiyerarşik kümeleme kullanılmıştır. Kümeleme algoritmasında bağlantı metodu olarak küme içerisindeki varyansı en aza indirgeyerek çalışan Ward algoritmasından yararlanıldı (Murtagh ve Legendre, 2014). Voksellerin başarılı bir şekilde kümelenmesi için uzamsal kısıtlar uygulanmıştır. Komşu voksellerin zaman serilerinin birbirine daha benzer olduğundan dolayı sınıflandırma algoritmasına bir vokselin sağ, sol, üst, alt, ön ve arka voksellerle olan komşuluğunu gösteren altılı komşuluk matrisi dahil edilmiştir (Cohen vd., 2008).

3.3.4 STN'nin alt bölgeleri ile BA4 ve BA6 arasındaki korelasyon

STN alt bölgelere segmente edildikten sonra STN alt bölgelerindeki vokseller ile BA4 ve BA6 bölgelerinde bulunan vokseller arasında fMRG zaman serileri kullanılarak statik, dinamik ve gecikmeli dinamik analiz uygulanmıştır. Dinamik ve gecikmeli dinamik analiz için bir önceki bölümde belirtilen parametreler kullanılmıştır.

Bağlanım analizinden farklı olarak korelasyon hesaplanmasında iki zaman serisi arasındaki Pearson korelasyon katsayısı

$$r(S_1, S_2) = \frac{\sum_{k=1}^n (S_1(t_k) - \bar{S}_1)(S_2(t_k) - \bar{S}_2)}{\sqrt{\sum_{k=1}^n (S_1(t_k) - \bar{S}_1)^2 \sum_{k=1}^n (S_2(t_k) - \bar{S}_2)^2}} \quad (3.11)$$

$S_1(t_k)$ değeri zaman serisi S_1 'in t_k anındaki değeri, ve $\bar{S}_1$ değeri ise zaman serisi S_1 'in ortalama değeri olmak üzere kullanılmıştır. Pearson korelasyon değerine dayalı elde edilen STN fonksiyonel bölütleme haritaları sonuçları 4. Bölüm'de verilmiştir.

3.4 Birleşik Yapısal-Fonksiyonel Analiz: Fonksiyonel Çekirdek (STN) ve Yolak Haritalarının Multimodal Kestirimi

3.4.1 Yolak Ağırlıklı Fonksiyonel Haritalama Yöntemi

Bu bölümde, fonksiyonel bağlantılık ile yapısal bağlantılık haritaları birleştirilerek yapısal-fonksiyonel bağlantılık haritaları oluşturulması amaçlanmıştır. Öncelikle Bölüm 3.3.3'de anlatılan yöntemle benzer şekilde b katsayılarının ağırlıklandırılmış regresyon ile elde edilmesi düşünülmüştür. Bu durumda, her vokselde oluşturulacak bir ağırlık matrisi W ile regresyon gerçekleştirilebilir:

$$b = (X^T W^{-1} X)^{-1} X^T W^{-1} Y \quad (3.12)$$

Burada, b motor bölgedeki her bir i vokselinin STN bölgesindeki v vokselinin aktivasyonunu açıklamaktadır. W matrisi de vokseller arası yolak yoğunluğuna dayalı bağlantı matrisidir. Fakat idealde korteksteki her gri madde vokseline beyindeki başka bir gri madde vokselinden beyaz madde aksonları ulaşması gerekirken, difüzyon MRG ile ölçülen difüzyon anizotropisi yetersiz kalabilmekte, ve bu nedenle yolaklar korteks voksellerine ulaşamayabilmektedir. Bu durumda, her korteks vokseli için W yolak ağırlığı bağlantı matrisinin güvenilir olarak elde edilmediğini gözlemledik. Bu probleme çözüm olarak, STN vokselleri ile BA vokselleri arasında hesapladığımız Pearson korelasyon katsayılarını kullanarak aşağıda anlatılan şekilde yolak bilgisiyle ağırlıklandırdık.

Her hasta ve kontrol örneği için kendi uzayında Sağ ve Sol STN'den tohumlanarak olasılıksal traktografi oluşturulmuştur. Traktografi çıktısında elde edilen yoğunluk haritaları STN'nin Brodman alanlarına yapısal bağlantılık haritalarını oluşturur. Daha sonra bu haritalar standart uzaya lineer olmayan dönüşüm ile çakıştırılmıştır. Bu işlem hastalar ve sağlıklı denekler için ayrı ayrı yapılmıştır. Standart uzaydaki yoğunluk

haritaları üzerinden her voksel yerine her bir Brodman alanı içinde ortalama yoğunluk haritası hesaplanmıştır. Bu durumda, yapısal bağlantılık matrisi altı bölge için ayrı ayrı $W^1, \dots, W^6$ oluşturulmuştur. Daha sonra ilgili bölgelerdeki fonksiyonel Pearson korelasyonları her bölgenin kendine ait ağırlığı ile çarpılarak yeni değerleri oluşturulmuştur:

$$r_w^i(S_1, S_2) = W^i \frac{\sum_{k=1}^n (S_1(t_k) - \bar{S}_1)(S_2(t_k) - \bar{S}_2)}{\sqrt{\sum_{k=1}^n (S_1(t_k) - \bar{S}_1)^2 \sum_{k=1}^n (S_2(t_k) - \bar{S}_2)^2}}, \quad i = 1, \dots, 6. \quad (3.13)$$

Elde ettiğimiz yolak ağırlıklı fonksiyonel bağlantılık haritaları r_w^i sonuçları Bölüm 4.4.1’de verilmiştir.

3.4.2 Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Haritalama Yöntemi

Yolak Yoğunluk Görüntüleme yöntemi difüzyon MR görüntülerinden skalar harita elde etmek amacıyla önerilmiş basit ama kullanışlı bir yöntemdir. Bu yöntemde önce olası tüm yolaklar hesaplanarak yoğun yolak haritaları elde edilmekte ve sonra her bir vokselin içinden geçen yolak sayısı hesaplanarak haritalanmaktadır (Calamante vd., 2010). Bu çalışmada, birbirinden bağımsız olarak elde edilen beyin beyaz cevher yolak haritaları ile fonksiyonel MRG ile elde edilen durağan hal aktivitelerini birleştirerek sadece işlevlerle ilişkili olan yolakları görüntülemeyi amaçlayan Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu Görüntüleme yöntemini geliştirerek STN haritalarına uyguladık.

Difüzyon verisinde STN çekirdekleri kullanılarak olasılıksal traktografi yöntemiyle oluşturulmuş her bir yolak için başlangıç ve bitiş noktaları arasındaki durağan hal fMRG zaman serileri arasındaki Pearson korelasyon katsayısı Denklem (3.11) kullanılarak hesaplanmıştır. Bu denklem ile öncelikle her bir lif için ayrı ayrı korelasyon hesaplanmış sonrasında ise elde edilen korelasyon değerinin $(r(x, y) \in [-1, 1])$ karesi, hesaplanmış olduğu life ağırlık olarak atanmıştır. Liflere korelasyon değerlerinin kareleri atanarak hem negatif korelasyon olarak beliren baskılama etkilerinin göz ardı edilmeyip hesaplama dahil edilmesi hem de yüksek değerdeki korelasyonların daha fazla önemsenmesi ve belirgin görüntülenmesi amaçlanmıştır.

Her bir beyaz cevher lifine korelasyon değerinin karesi baz alınarak karşılık gelen ağırlık atandıktan sonra fonksiyonel ağırlıklı lif yoğunluğu hacmi oluşturmak amacıyla ilk olarak hangi voksellerden hangi liflerin geçiyor olduğu tespit edilmiştir. Sonrasında ise her bir vokselde geçen liflerin ağırlıkları toplanarak 3 boyutlu haritalama yapılmıştır. Sonuçlar Bölüm 4.4.2’de aktarılmıştır.

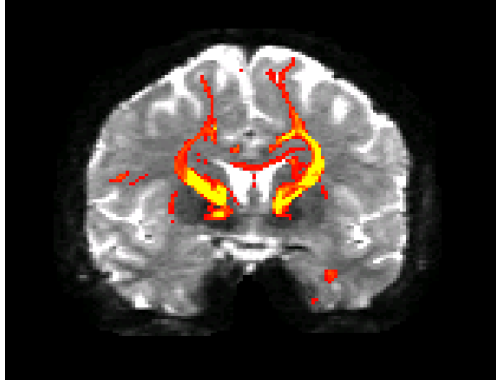
Bölüm 4

Bulgular, Tartışma ve Sonuç

Bölüm 3’de geliştirilen yöntemlerin veri analizi ve görselleştirmeler Python ortamında NIPY¹ kütüphaneleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aşağıda gerçekleştirilen deney sonuçları ve bulgular anlatılmaktadır.

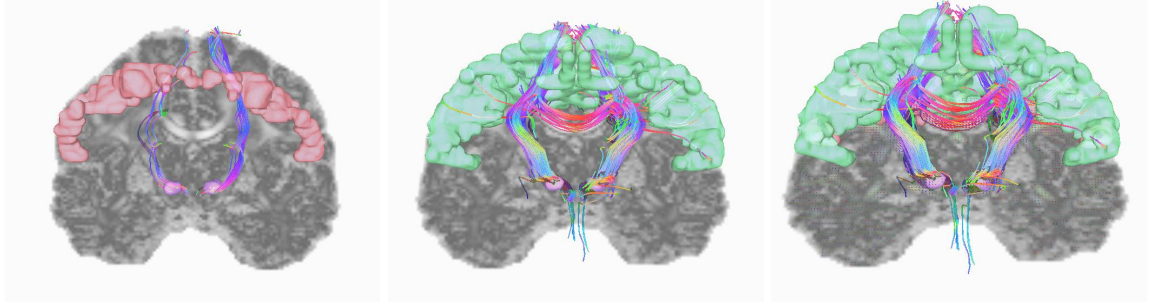
4.1 Olasılıksal Traktografi Deney Sonuçları

Öncelikle sıkça kullanılan FSL programında (Yeh vd., 2012) bulunan olasılıksal traktografi algoritması koşturularak STN’nin kortekse uzanan bağlantıları için görsel bir referans elde edilmesi amaçlanmıştır. HCP veri kümesindeki görüntüler üzerinde Öncelikle Talairach atlas-tabanlı (Talairach ve Tournoux, 1988) olarak MR hacimleri üzerinde STN çekirdeği belirlenmiştir. Tespit edilen STN’ler tohum olarak kullanılarak FSL programında (Yeh vd., 2012) bulunan olasılıksal traktografi algoritması ile traktografi koşturularak STN’den motor kortekse yolak bağlantıları oluşturulmuştur. Şekil 4.1’de örnek bir sonuç gösterilmektedir.



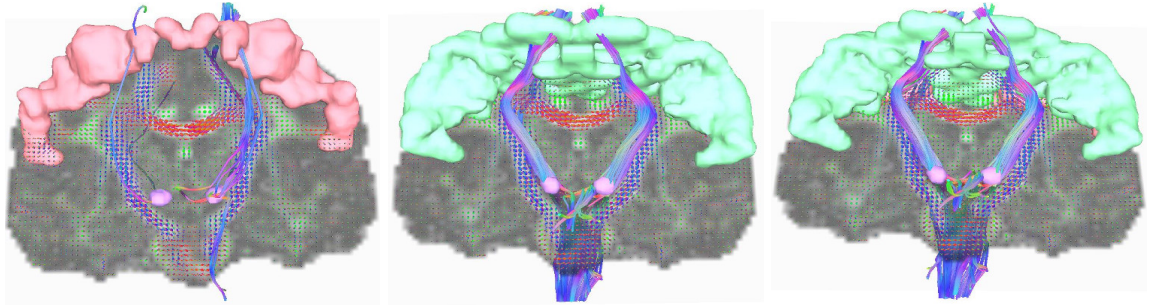
Şekil 4.1: Örnek bir HCP görüntüsü üzerinde STN’den kortekse doğru uzanan olasılıksal traktografi haritasından bir kesit.

¹<http://nipy.org>



(a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar (c) STN'den Brodmann Alanı 4 ve 6'ya giden yolaklar

Şekil 4.2: HCP verisi (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar



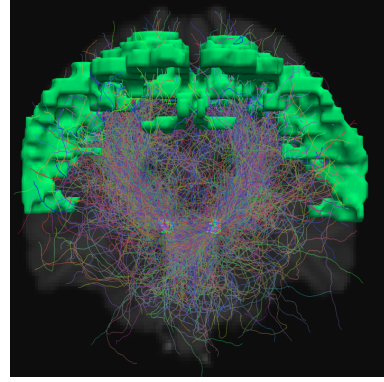
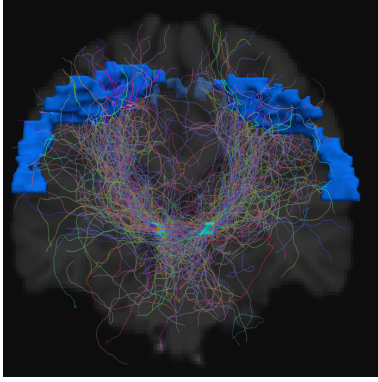
(a) STN'den BA 4'e yolaklar (b) STN'den BA 6'ya yolaklar (c) STN'den BA4 ve 6'ya yolaklar

Şekil 4.3: Hasta verisi (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar

İkinci olarak, yine literatürde sıkça kullanılan deterministik traktografi yöntemi ile veriler üzerinde oluşturulmuştur (Yeh vd., 2013). Deterministik traktografi her vokselde kestirilen difüzyon tensörünün ana yön doğrultusunda ilerlenerek lif eğrileri yani yolaklar elde edilmesinde kullanılır (Lazar vd., 2003). HCP veri kümesinden bir örnek üzerinde STN'den Brodmann Alanı 4'e, Brodmann Alanı 6'ya ve ikisine birden giden yolaklar elde edilmiş ve Şekil-4.2'de gösterilmiştir. Burada BA4 bölgesi pembe, BA6 bölgesi ise yeşil renkli ilgi alanları ile renklendirilmiştir. STN'den tohum olarak alınan başlangıç noktaları ile hedef BA4 veya BA6 bölgelerine ulaşan yolaklar FA renk haritası ile renklendirilerek görselleştirilmiştir. Bölütlenmiş STN maskesinin yüzeyi sağ ve sol STN için mor renkli yüzeyler olarak görselleştirilmiştir.

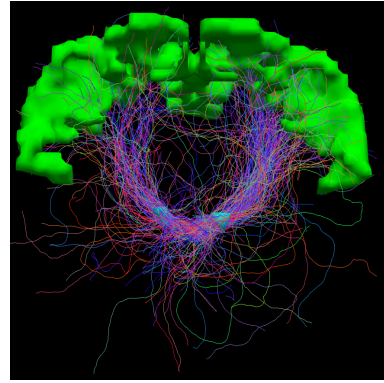
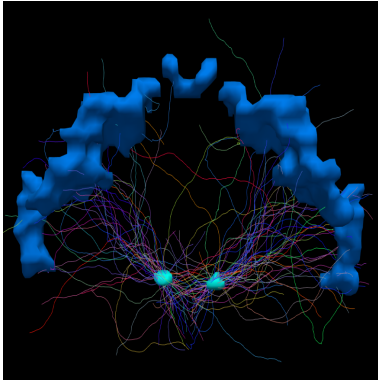
Klinik ortağımıza ait bir hasta görüntüsü üzerinde aynı şekilde deterministik traktografi oluşturulmuştur. Elde edilen yolaklar Şekil-4.3'de gösterilmiştir.

Bölüm 3.2.1.1'de anlattığımız ve gerçekleştirdiğimiz olasılıksal traktografi sonucu, HCP veri kümesinden alınan örnek veriler üzerinde çalıştırılmıştır. Örneğin Şekil 4.4'de, difüzyon MR görüntüsü üzerinde STN'den tohumlanarak oluşturulan olasılıksal yolaklar takip edilerek elde edilen lif eğrileri üç-boyutlu görselleştirilmiştir.

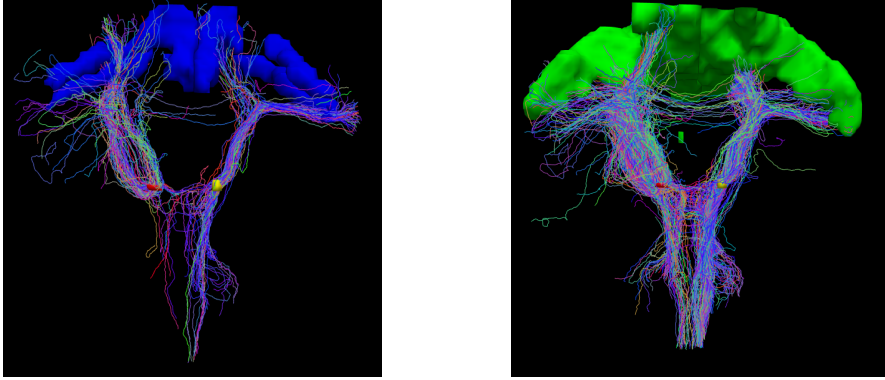


Şekil 4.4: HCP verisi (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar

Ardından, bu olasılıksal traktografi yöntemi klinik ortağımıza ait veriler üzerinde koşturulmuştur. Şekil 4.5 ve 4.6'da, difüzyon MR görüntüsü üzerinde STN'den tohumlanarak oluşturulan olasılıksal yolaklar hasta görüntüleri üzerinde gösterilmiştir.



Şekil 4.5: Klinik ortağımıza ait bir hasta olgusu üzerinde olasılıksal traktografi ile oluşturulan yolaklar (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar



Şekil 4.6: Klinik ortağımıza ait ikinci hasta olgusu üzerinde olasılıksal traktografi ile oluşturulan yolaklar (a) STN'den Brodmann Alanı 4'e giden yolaklar; (b) STN'den Brodmann Alanı 6'ya giden yolaklar

4.2 Durağan Hal Fonksiyonel MRG Analizi Sonuçları

4.2.1 BA4 ve BA6 ile STN Voksellerinin Korelasyonu Sonuçları

HCP ve PPMI'dan alınan dh-fMRG görüntüleri üzerinde ilk aşamada BA4 ve BA6'daki bölgeler ile STN voksellerinin zaman serileri arasında Pearson korelasyonu analizi yapılmıştır. Bu analiz sırasında görüntülerin zaman serileri üzerinde herhangi bir işlem yapılmamış ve zaman serilerinin sadece birbirleriyle olan ilişkileri dikkate alınmıştır.

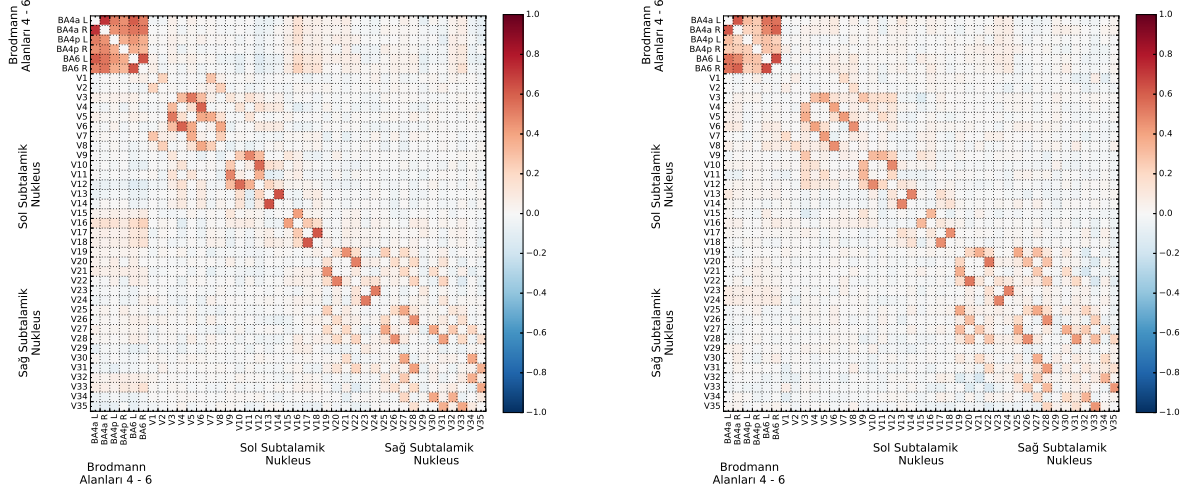
Hem tüm ilgili beyin voksellerin kendi aralarındaki korelasyon hem de Brodmann Alanları ile aralarındaki korelasyon hesaplanmıştır. Şekil 4.7'de HCP veri kümesinden iki deneğe ait Brodmann Alanları (BA) ile STN vokselleri arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Aynı şekilde Şekil 4.8'de PPMI veri kümesinden iki örnek için BA ile STN vokselleri arasındaki korelasyon gösterilmiştir. BA'nın, sağ ve sol STN'lerin belirlenmesinde Jülich ve Talariach atlasları kullanılmıştır. Bu şekillerde BA4a L, Sol Ön BA4'ü, BA4a R, Sağ Ön BA4'ü, BA4p L, Sol Arka BA4'ü, BA4p R, Sağ Arka BA4'ü, BA6 L, Sol BA6'yı, BA6 R, Sağ BA6'yı, V1-V18 sol STN voksellerini, V19-V35 ise sağ STN voksellerini göstermektedir.

Toplamda HCP veri kümesindeki 38 örnek için ve PPMI veri kümesindeki 28 örnek görüntü için bu korelasyonlar hesaplanmıştır. Hesaplanan korelasyonların HCP ve PPMI veri kümeleri için ortalamaları Şekil 4.9'da gösterilmiştir.

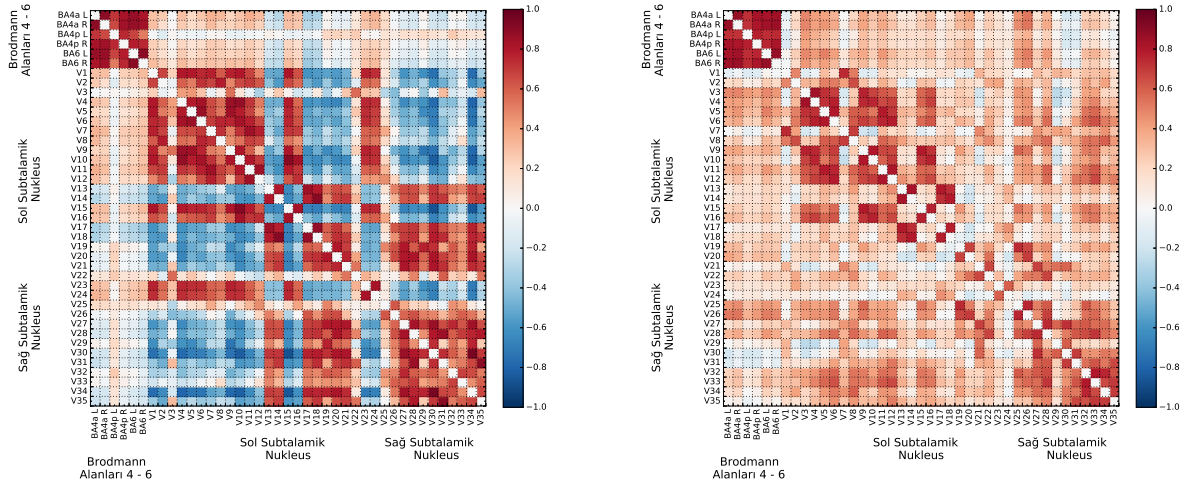
4.2.2 BA4 ve BA6 ile STN Voksellerinin Gecikmeli Korelasyonu Sonuçları

BA4 ve BA6'nın zaman serileri arasındaki korelasyon bölgeler arasında yaşanan etkileşim gecikmelerinden dolayı zayıf ya da olduğundan farklı çıkabilmektedir. Bu nedenle ilgili bölgeler arasında gecikmeli korelasyon analizi de önerilmiştir. Bu amaçla HCP veri kümesinde Brodmann Alanlarının ve STN voksellerinin zaman serileri dh-fMRG görüntülerin TR değerleri üzerinden oranlanarak 50 ms'de bir olacak şekilde aradeğerlenmiştir. Örneğin, HCP veri kümesinin TR değeri 0.72 sn olduğu için zaman serisi her 50 ms'de bir değer verecek şekilde 14.4 kat büyütülerek aradaki değerler aradeğerleme yöntemiyle elde edilmiştir. Aradeğerleme ile elde edilen bu yeni zaman serilerinden yeni korelasyon değerleri hesaplanmıştır. Her iki zaman çiftinden bir tanesi sabit tutulmuş diğeri ise en fazla 14.4 sn ve -14.4 sn olacak şekilde birer adım pozitif ve negatif yönde döngüsel olarak kaydırılmıştır. Her kaydırmanın ardından sabit tutulan ve kaydırılan zaman serisi arasında korelasyon hesaplanmış ve bu korelasyonlar arasından maksimum korelasyon değeri alınmıştır.

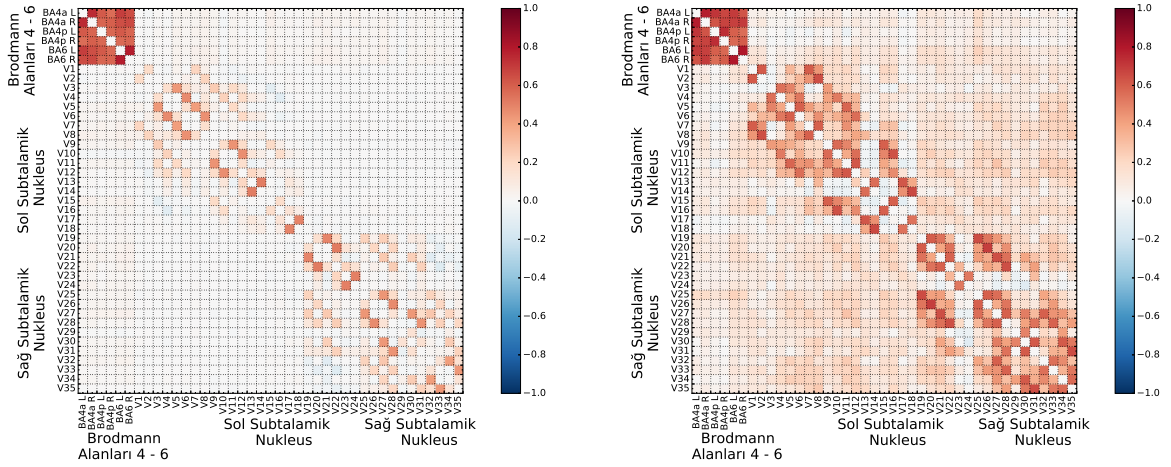
Şekil 4.10'da HCP veri kümesine ait iki örnek için Brodmann Alanları ile STN vokselleri arasındaki gecikmeli korelasyon sonuçları gösterilmiştir.



Şekil 4.7: BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin korelasyonu HCP'den alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.

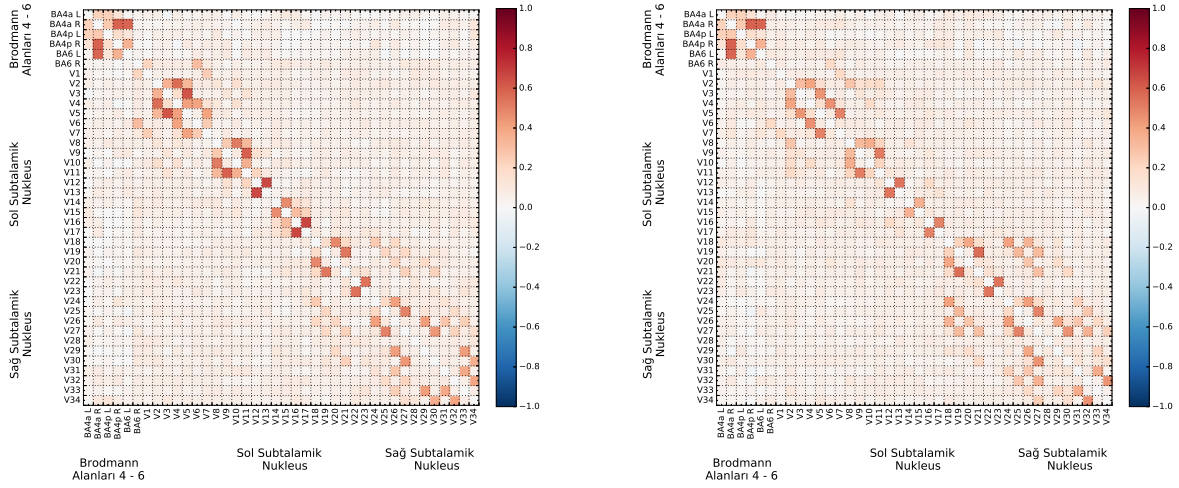


Şekil 4.8: BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin korelasyonu PPMI'dan alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.

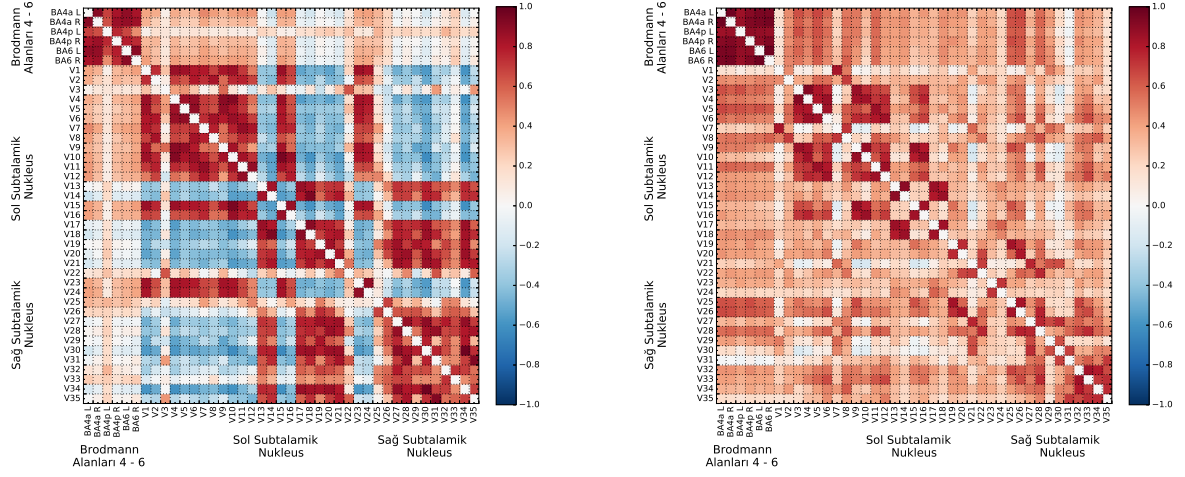


Şekil 4.9: HCP ve PPMI’den alınan dh-fMRG görüntüleri için BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin ortalama korelasyon.

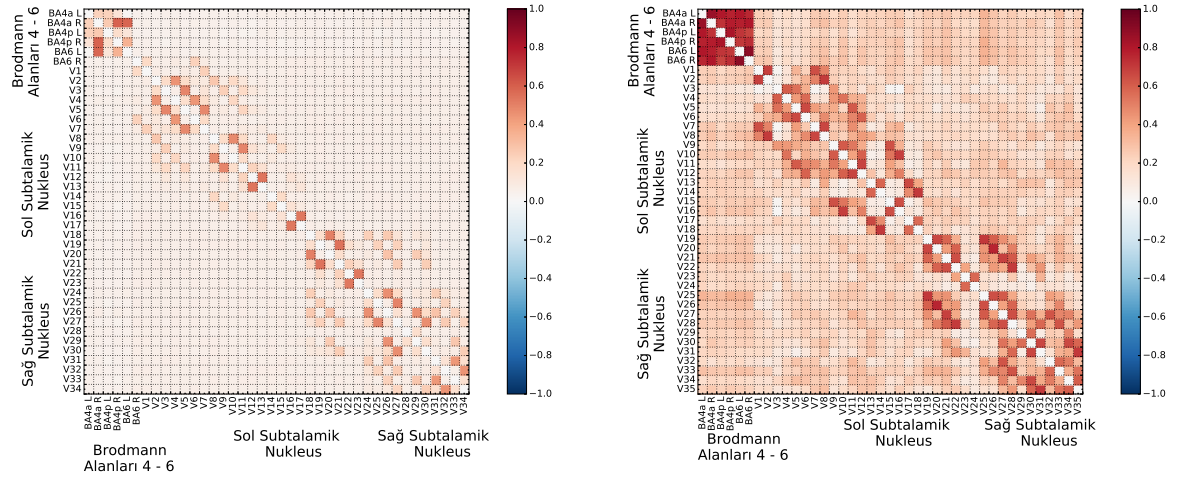
Benzer şekilde PPMI veri kümesindeki görüntüler için de 10 kat aradeğerleme uygulanmıştır. PPMI veri kümesinin TR değeri 2.4 sn’dir. 10 kat aradeğerleme uygulanmasıyla her 0.24 sn’de bir değer elde edilmiştir. PPMI veri kümesi için ayrıca +12 ve -12 sn aralığında korelasyon hesaplanmıştır. PPMI veri kümesi için Şekil 4.11’de gecikmeli korelasyon sonuçları gösterilmiştir. Şekil 4.12’de yine normaller ve hasta popülasyonu için ortalama gecikmeli korelasyon matrisleri hesaplanmıştır.



Şekil 4.10: BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu HCP’den alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.



Şekil 4.11: BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu PPMI'dan alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.

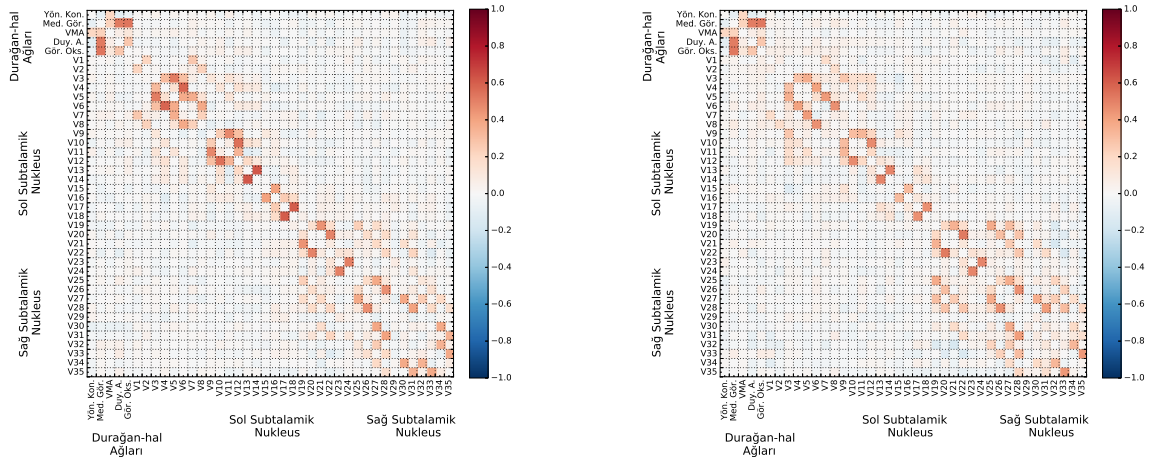


Şekil 4.12: Sol matris HCP ve sağ matris PPMI veri kümeleri için BA4 ve BA6 ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonun ortalaması.

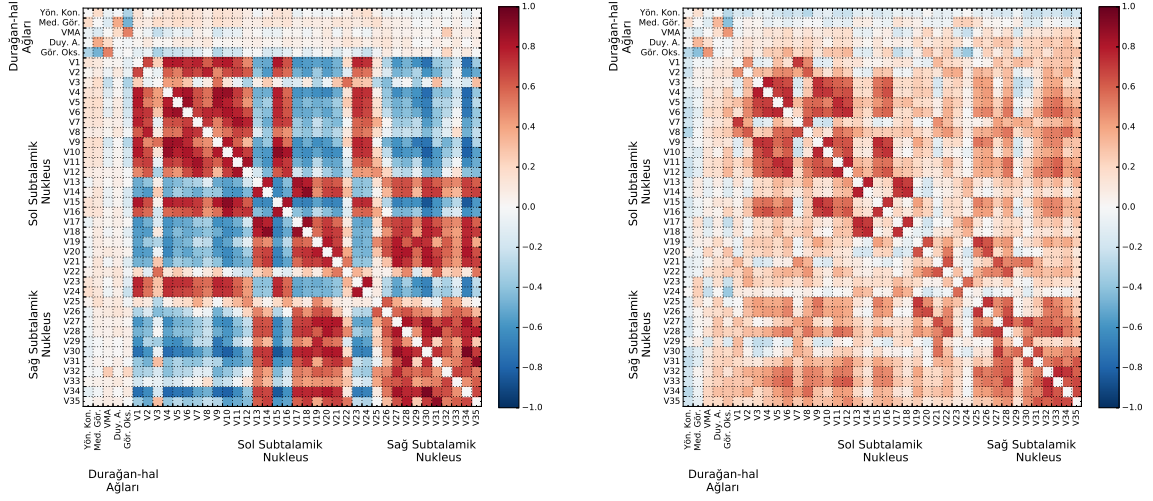
4.2.3 BBA bileşenleri ile STN Voksellerinin Korelasyonu Sonuçları

Yaptığımız bağımsız bileşen analizi (BBA) sonucu elde edilen bileşenlerden elde ettiğimiz 5 durağan-hal ağı Bölüm 3.3.1’de anlatılmıştı. Burada STN vokselleri ile bu beş durağan hal ağı arasındaki korelasyon iki farklı yöntemle karşılaştırılmıştır. Bunlardan ilki BBA ile elde edilen bileşenlerin zaman serileri ile STN voksellerinin zaman serileri arasındaki korelasyonun belirlenmesi, ikinci olarak bileşen zaman serileri ile STN voksellerin zaman serileri arasında belli bir gecikmenin olabileceği varsayımına dayanan ve bu gecikmeyi ve maksimum korelasyonun ölçülmesini amaçladığımız gecikmeli korelasyonun hesaplanmasıdır.

BBA bileşenleri ile STN vokselleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları HCP veri kümesine ait iki görüntü için Şekil 4.13’de gösterilmiştir. Şekil’de Yön. Kon, Yönetimsel Kontrol Ağı’nı, Med. Gör., Medyal Görsel Ağı, VMA, Varsayılan Mod Ağı (VMA), Duy. A., Duyusal Ağı ve Gör. Oks., Görsel Oksipital Ağı göstermektedir. PPMI veri kümesine ait iki görüntü için de BBA bileşenleri ile STN vokselleri arasındaki korelasyon analizi sonuçları Şekil 4.14’de gösterilmiştir.

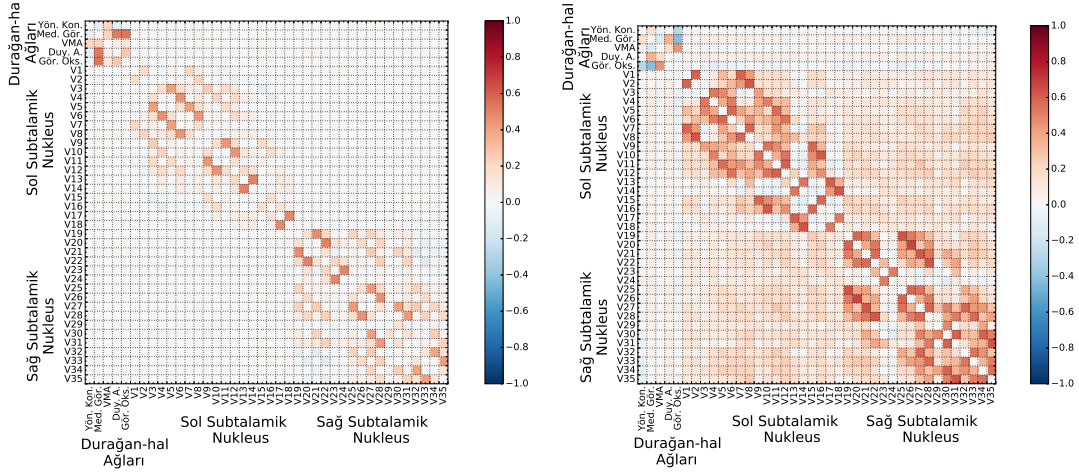


Şekil 4.13: BBA bileşenleri ile STN voksellerinin korelasyonu HCP veri kümesine ait iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.



Şekil 4.14: BBA bileşenleri ile STN voksellerinin korelasyonu PPMI veri kümesine ait iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.

Şekil 4.15’de yaptığımız BBA’ya dayalı korelasyon analizinin hem HCP hem PPMI veri kümeleri üzerinde ortalamaları verilmiştir.

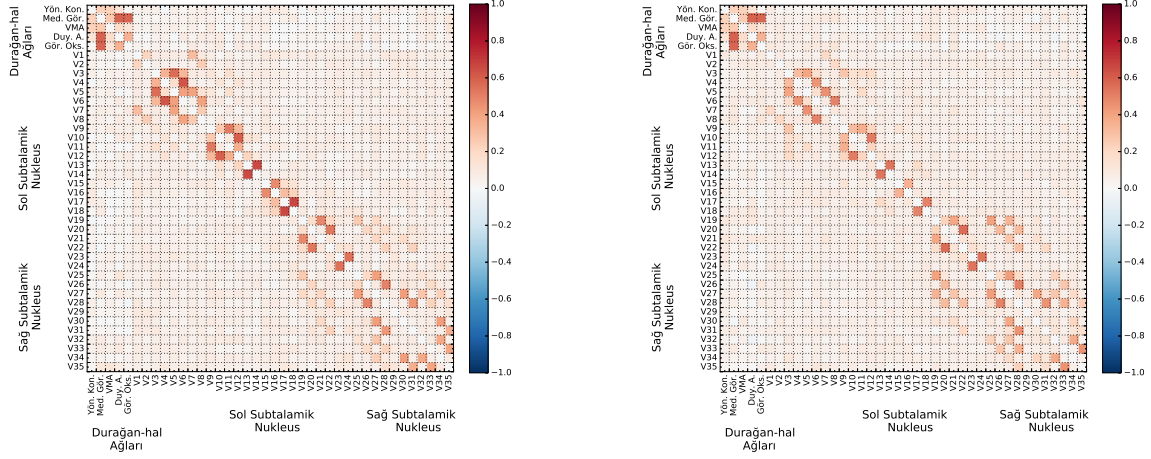


Şekil 4.15: HCP ve PPMI veri kümeleri için BBA bileşenleri ile STN voksellerinin ortalama korelasyonu.

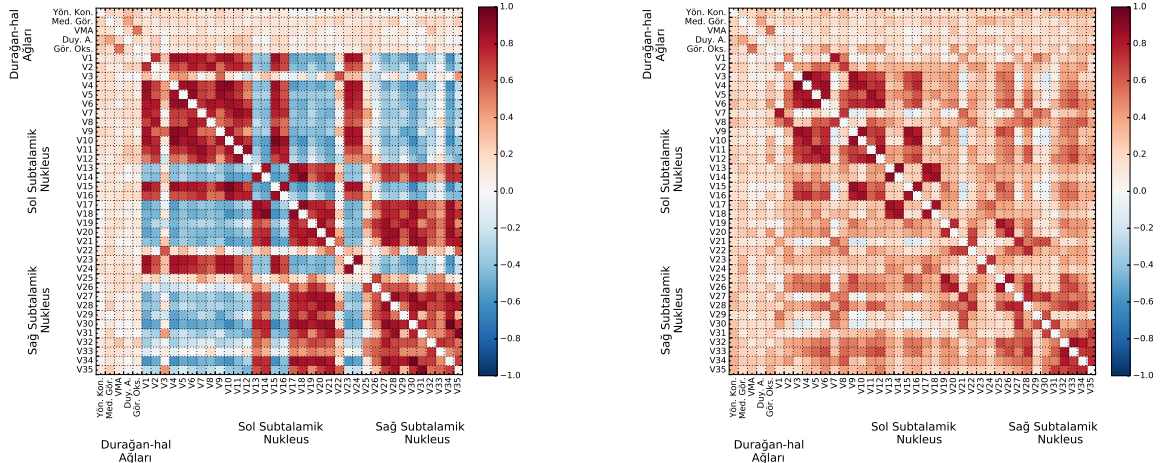
4.2.4 BBA bileşenleri ile STN Voksellerinin Gecikmeli Korelasyonu Sonuçları

Bir önceki bölüme benzer şekilde, bu bölümde, gecikmeli korelasyon analizlerini BBA’dan çıkardığımız durağan-hal ağları ile STN vokselleri arasında gerçekleştirdik. Şekil 4.16’da iki örnek HCP görüntüsü için durağan-hal ağları ile STN arasındaki gecikmeli korelasyon matrisi görülmektedir. Aynı şekilde, Şekil 4.17’de

iki PPMI görüntüsü için verilmiştir. Şekil 4.18’de ise yine normaller ve hasta popülasyonu için durağan hal ağırları ile ortalama gecikmeli korelasyon matrisleri hesaplanmıştır.



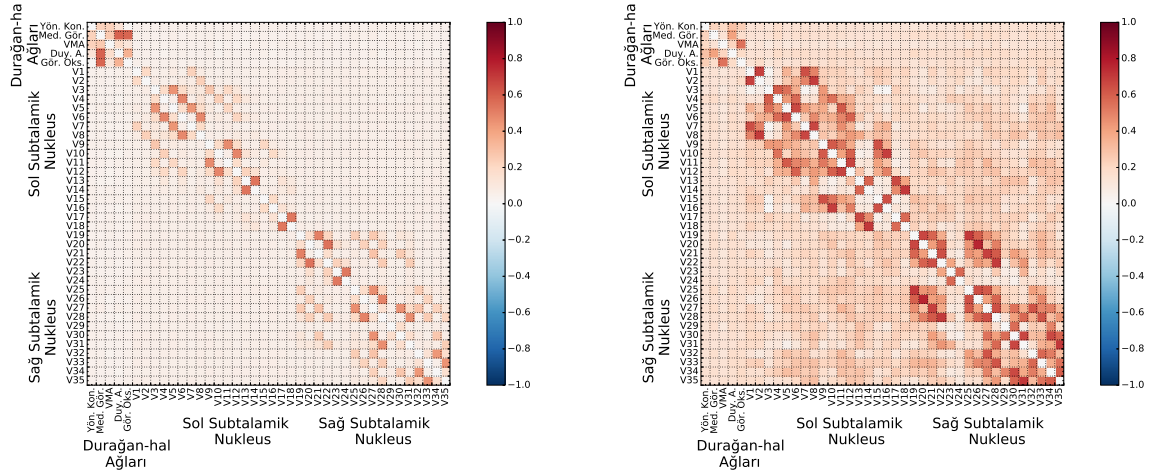
Şekil 4.16: BBA bileşenleri ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu HCP’den alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.



Şekil 4.17: BBA bileşenleri ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu PPMI’den alınan iki dh-fMRG görüntüsü için gösterilmiştir.

4.2.5 İki örnekli t-test Analizi

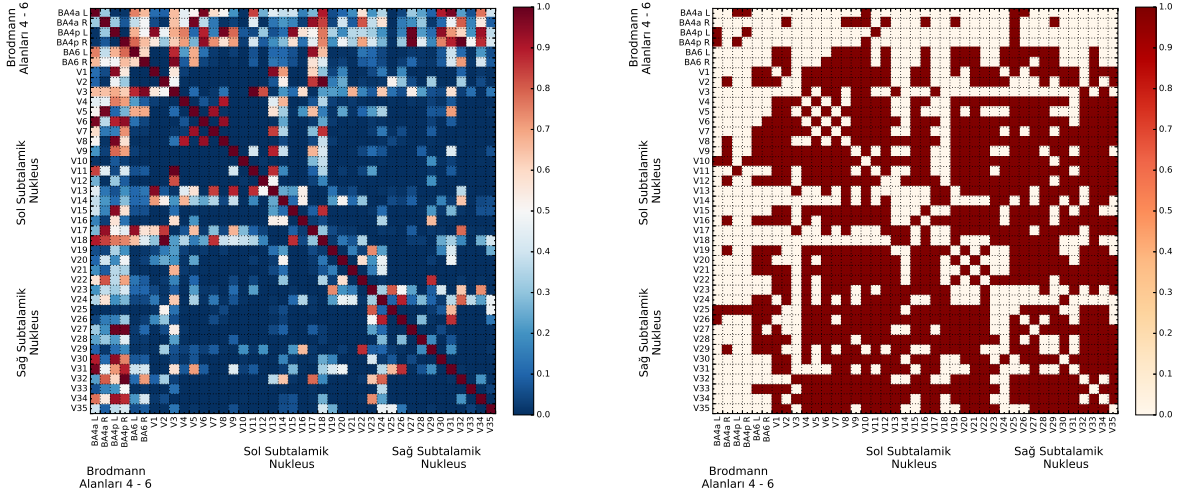
Brodmann Alanları ile STN vokselleri arasındaki korelasyon ve BBA ile elde edilen bileşenlerle STN vokselleri arasındaki korelasyonun hasta ve normal gruplar arasında farklı olup olmadığını incelemek amacıyla veri



Şekil 4.18: HCP ve PPMI veri kümeleri için BBA bileşenleri ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonu.

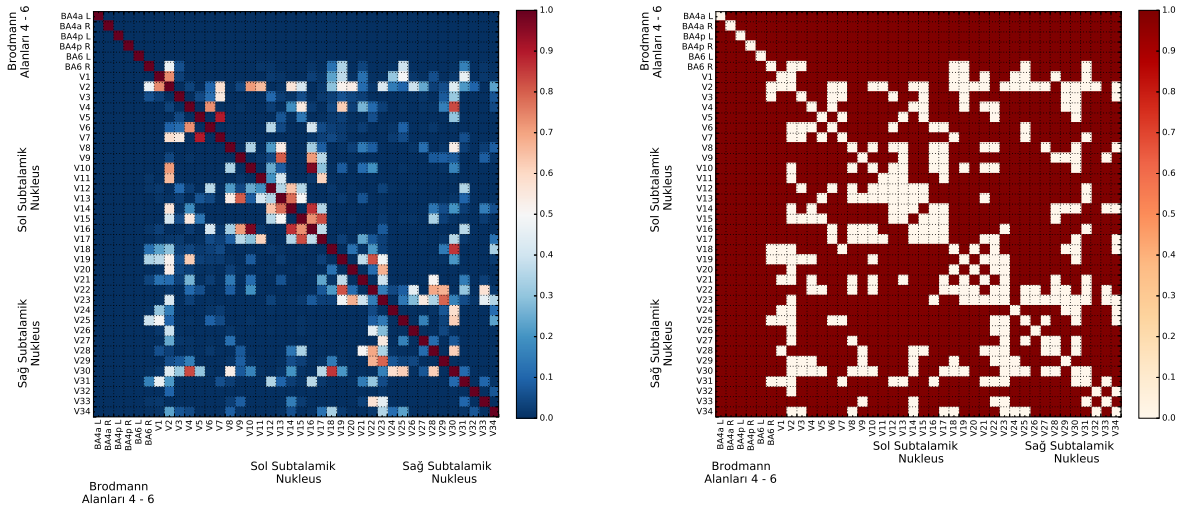
kümeleri arasında iki örnekli t-testi uyguladık.

Şekil 4.19'da HCP ve PPMI veri kümesinde Brodmann Alanları ile STN'nin korelasyonlarının t-testi sonucu gösterilmektedir. Şekilde soldaki matris p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.



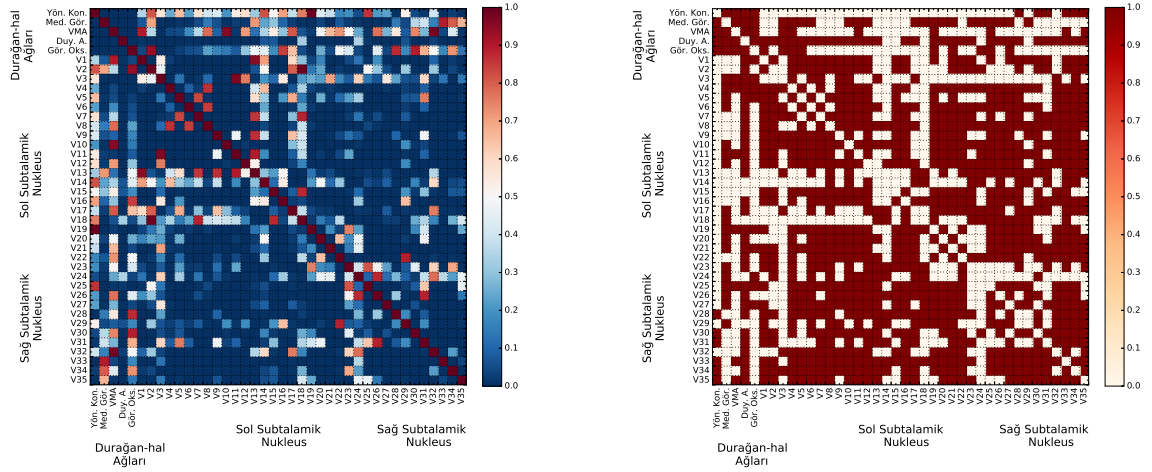
Şekil 4.19: HCP ve PPMI veri kümesinde Brodmann Alanları ile STN voksellerinin korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki matris p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.

Şekil 4.20'de HCP ve PPMI veri kümesinde Brodmann Alanları ile STN arasında gecikmeli korelasyonlarının t-testi sonucu gösterilmektedir. Soldaki matriste p-değerleri sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.

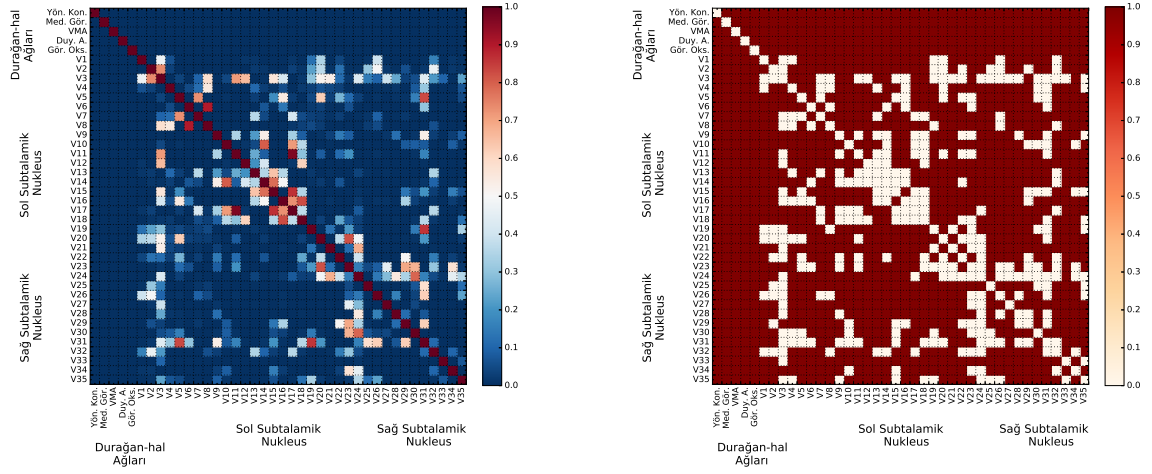


Şekil 4.20: HCP ve PPMI veri kümesinde Brodmann Alanları ile STN voksellerinin gecikmeli korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.

Şekil 4.21 ve 4.22'de HCP ve PPMI veri kümesinde BBA ile elde edilen bileşenler ile STN arasında sırasıyla standart korelasyonlar ve gecikmeli korelasyonların t-testi sonuçları gösterilmektedir. Soldaki matris p-değerlerini, sağdaki matris ise $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.



Şekil 4.21: HCP ve PPMI veri kümesinde BBA bileşenlerinin STN vokselleri ile korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki matris p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.



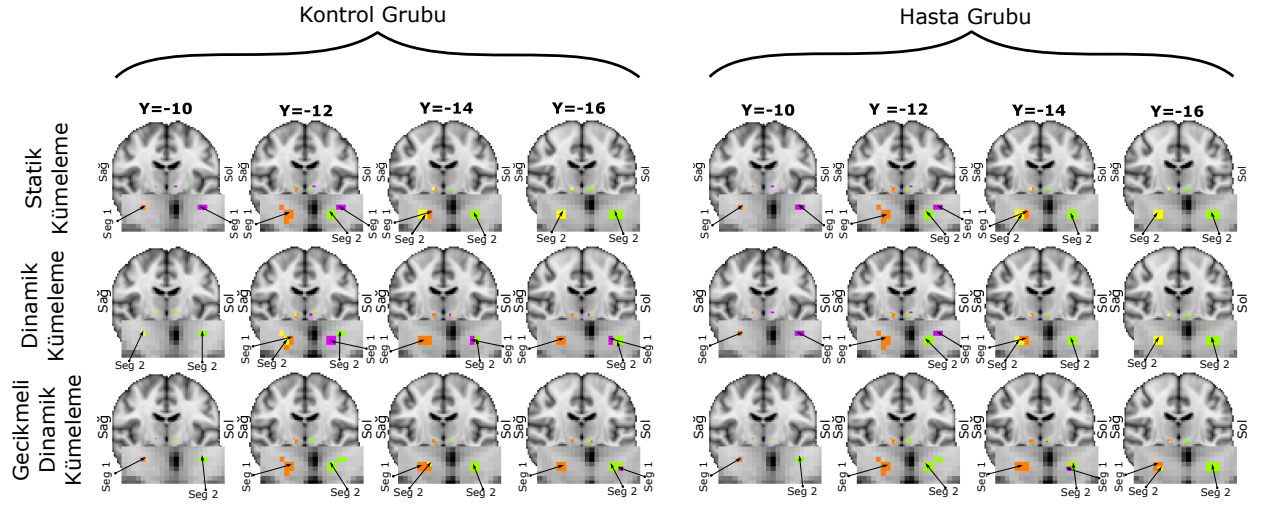
Şekil 4.22: HCP ve PPMI veri kümesinde BBA bileşenleri ile STN'nin gecikmeli korelasyonlarının t-testi sonucu. Soldaki matris p-değerlerini göstermektedir. Sağdaki matriste ise kırmızı kısımlar $\alpha < 0.05$ için anlamlı korelasyonları göstermektedir.

4.3 Fonksiyonel STN Bölütlenmesi

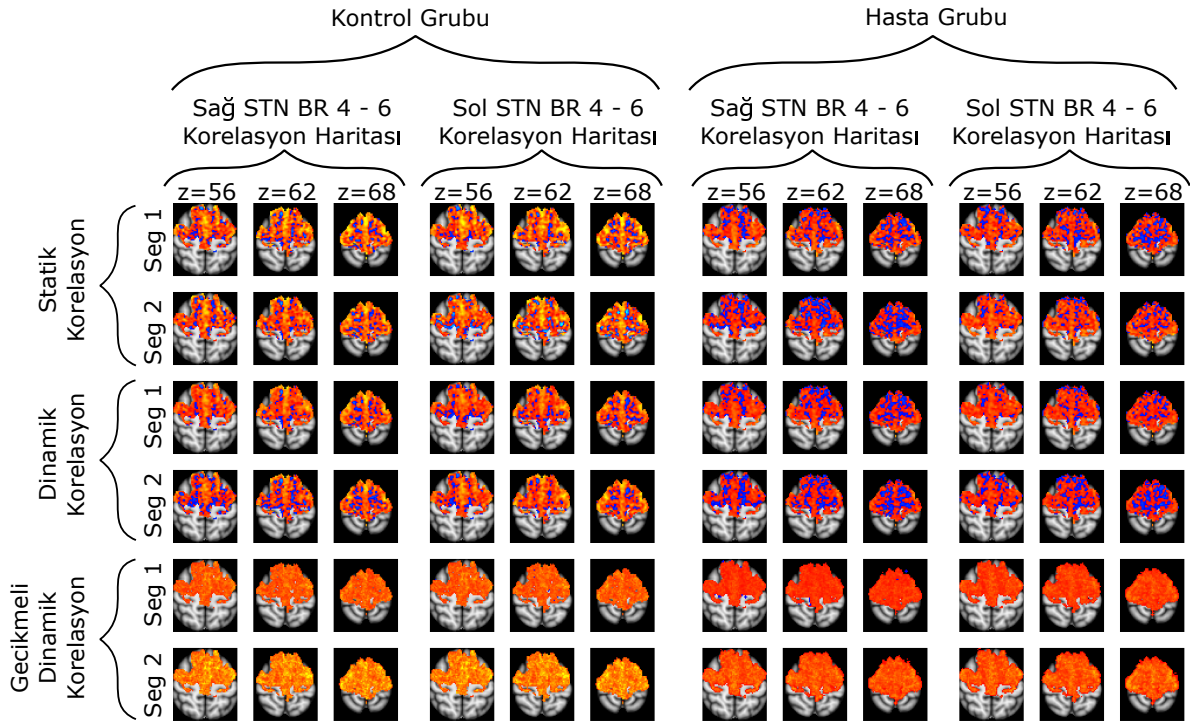
Bölüm 3.3.3'de anlattığımız statik, dinamik ve gecikmeli dinamik analiz yöntemleri kullanılarak STN bölütlenmiştir. Çalışmamızın bu bölümünde PPMI veri kümesinden sağlıklı kontrol verilerine de erişim sağlanmıştır. Toplamda 24 Parkinson hastasına ait ve 17 sağlıklı kontrol denegine ait MR görüntüleri elde edilmiştir. Bundan sonraki analizlerde kontrol ve hasta popülasyonları PPMI veri kümesine aittir. Bu veri üzerinde yaptığımız STN fonksiyonel bölütlemesi sonuçları Şekil 4.23'de gösterilmiştir.

4.3.1 Sağ ve Sol STN İle Brodmann Alanı Vokselleri Arasındaki Korelasyon:

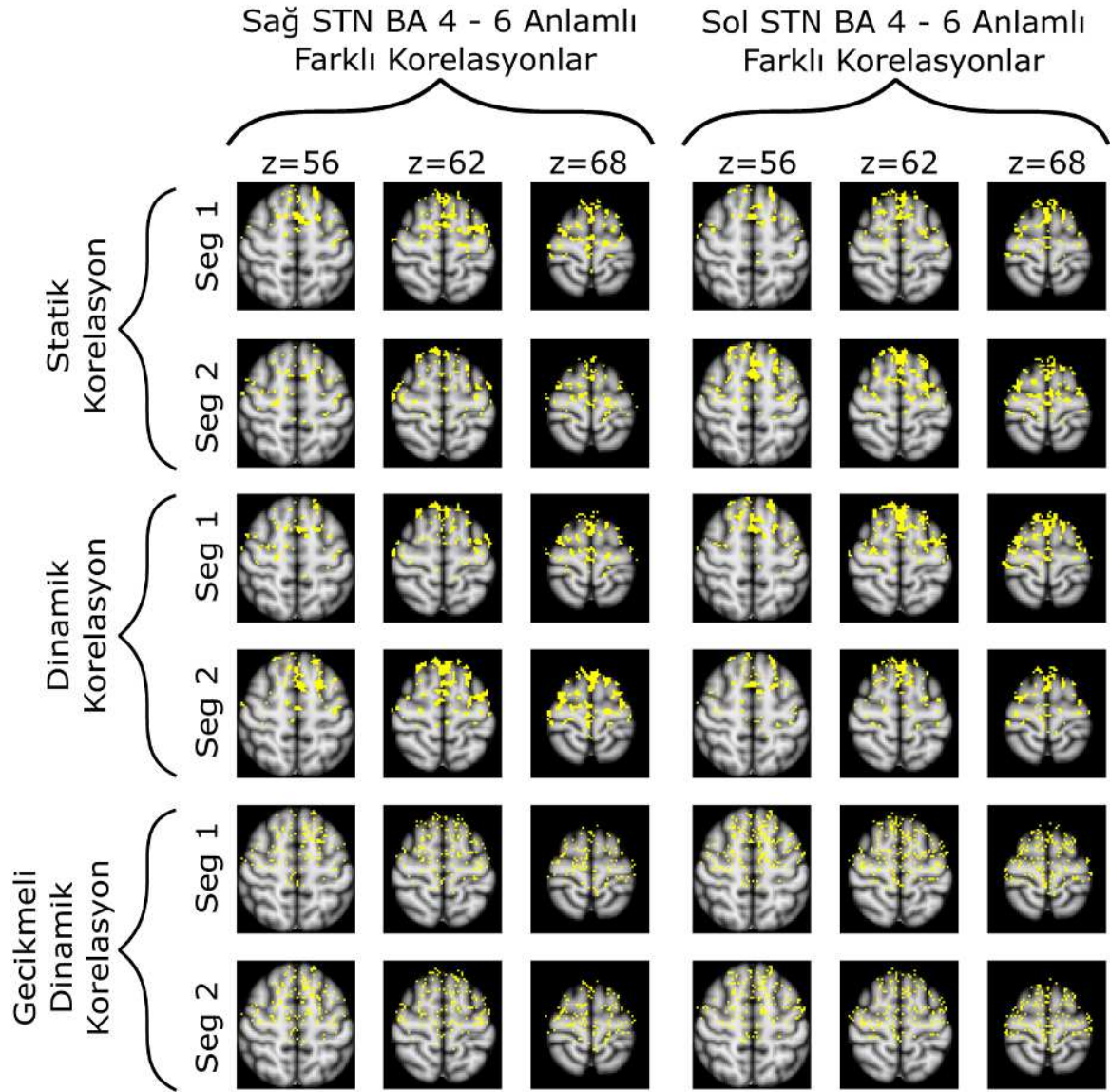
Şekil 4.24'de PPMI veri kümesi hasta ve kontrol grupları için regresyon katsayılarını kullanarak bölümlerine ayırdığımız STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasındaki korelasyon gösterilmiştir. Her bölümün Brodmann Alanları ile olan korelasyonu ayrı ayrı hesaplanmıştır. Şekil 4.25'de ise sağ ve sol STN ile Brodmann Alanı vokselleri arasında gerçekleştirdiğimiz t-testinin sonuçları verilmiştir.



Şekil 4.23: Statik, dinamik ve gecikmeli dinamik kümeleme ile kontrol ve hasta grubu STN voksellerinin hiyerarşik kümelemesi



Şekil 4.24: STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasında statik, dinamik ve gecikmeli dinamik korelasyon haritaları

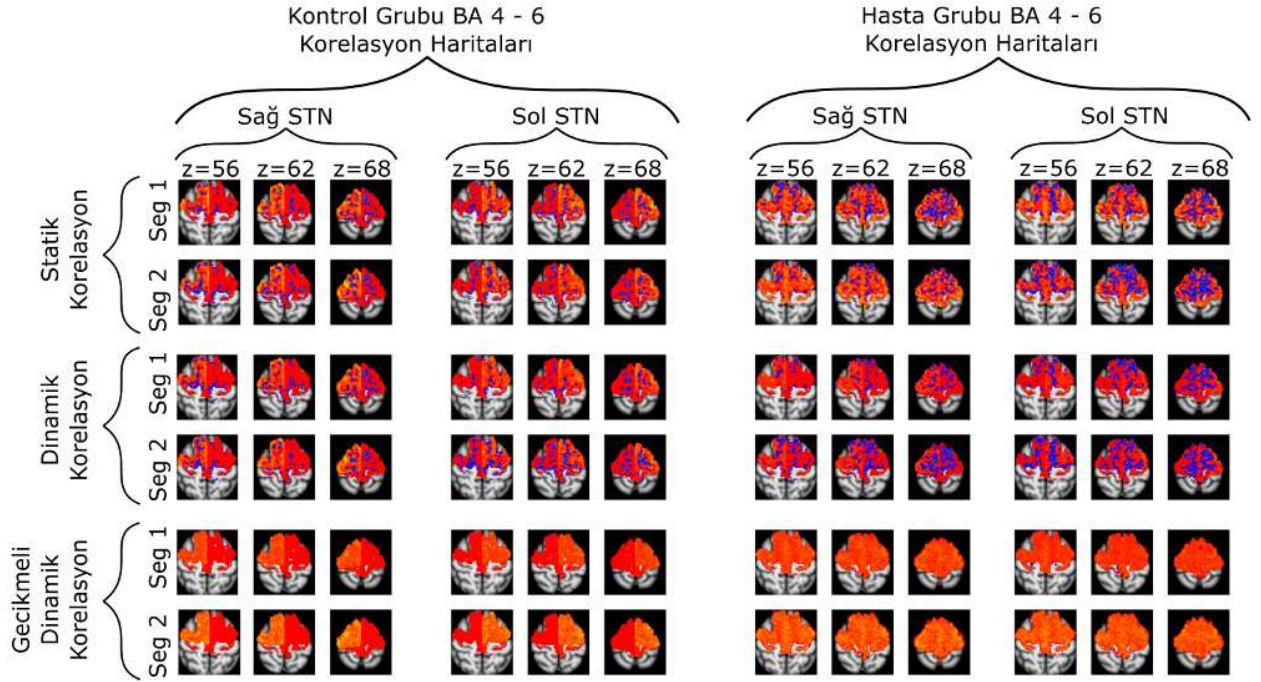


Şekil 4.25: Hasta ve kontrol grubu arasında STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasında statik, dinamik ve gecikmeli dinamik korelasyon haritalarındaki anlamlı farklı bölgeler

4.4 Birleşik Difüzyon-Fonksiyonel Analiz Sonuçları

4.4.1 Yolak Ağırlıklı Fonksiyonel Analiz Sonuçları

Bölüm 3.4.1’de anlattığımız yöntemle yolak ağırlıklı fonksiyonel beyin haritaları elde ettik. Sonuçları PPMI veri kümesi üzerinde elde edilmiş ve Şekil 4.26’da verilmiştir.

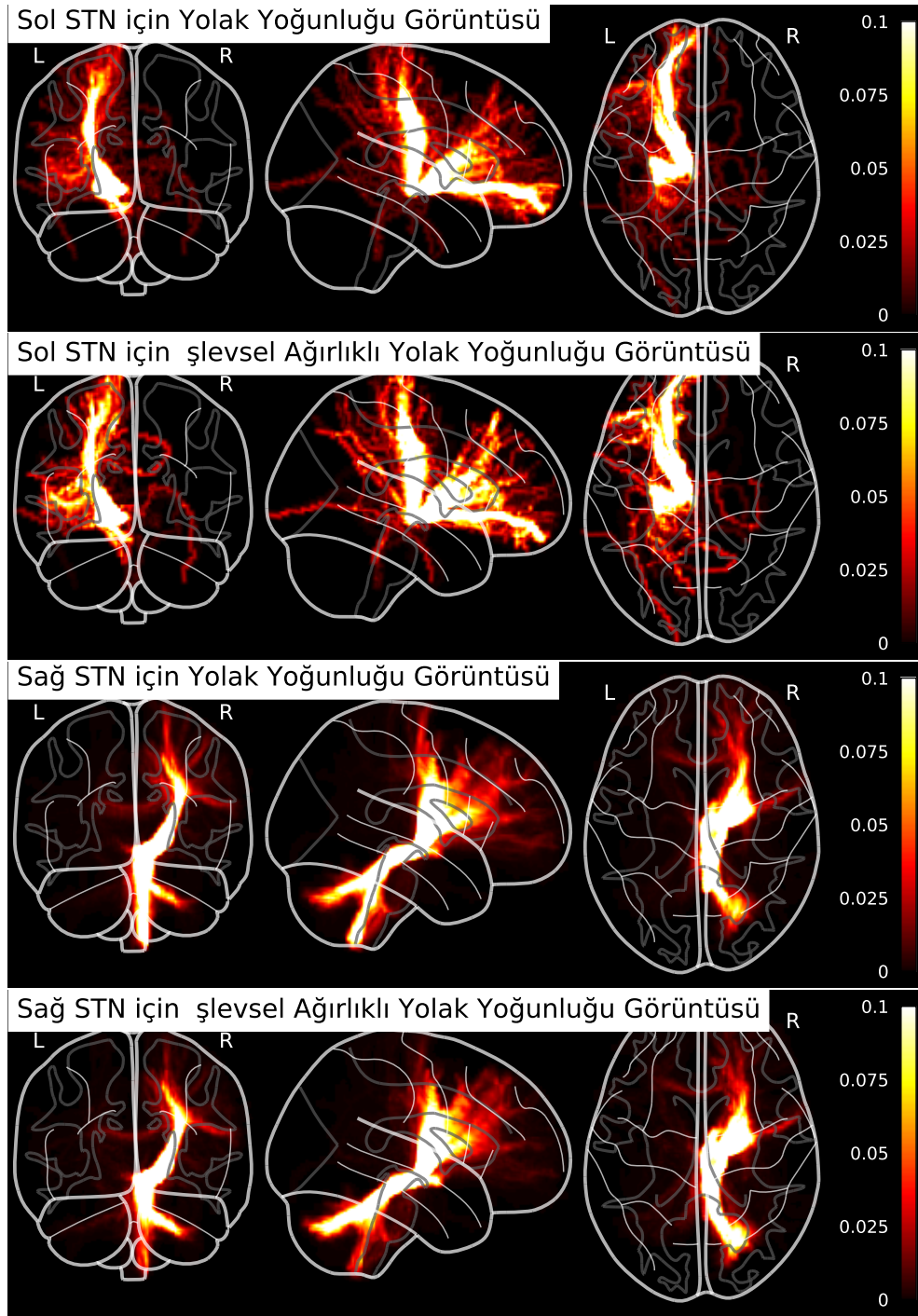


Şekil 4.26: STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasında statik, dinamik ve gecikmeli fonksiyonel dinamik korelasyon haritalarının yapısal bağlantılık ile birleştirilmiş haritaları

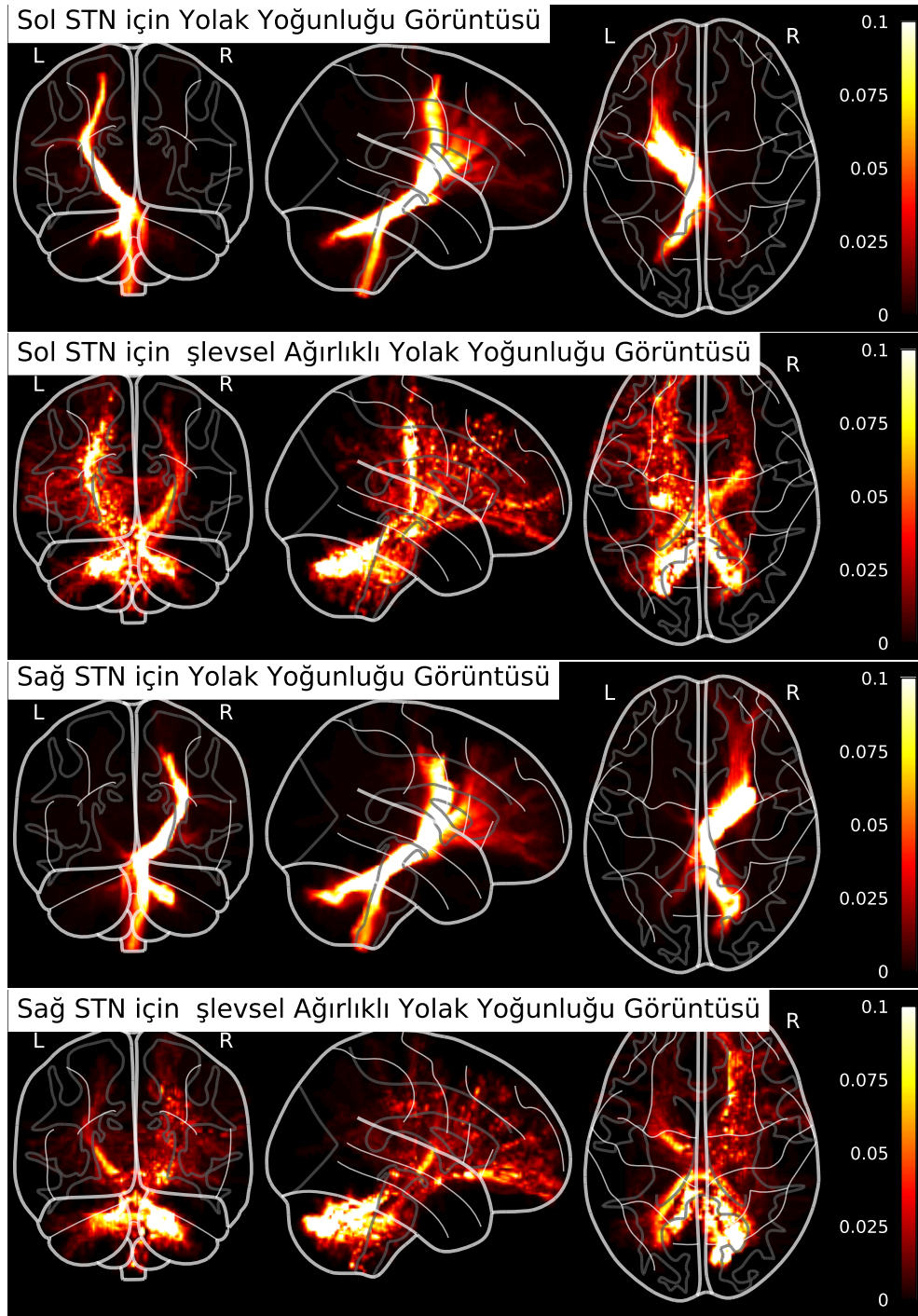
4.4.2 Fonksiyonel Ağırlıklı Difüzyon Analizi Sonuçları

STN ve kortikal bölgeler arasındaki multimodal bağlantılık haritalaması amacıyla geliştirdiğimiz ikinci yöntem olan Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu Görüntüleme yöntemi PPMI veri kümesinden örnek olgular üzerinde uygulanmıştır (Şekil 4.27, 4.28, 4.29, 4.30).

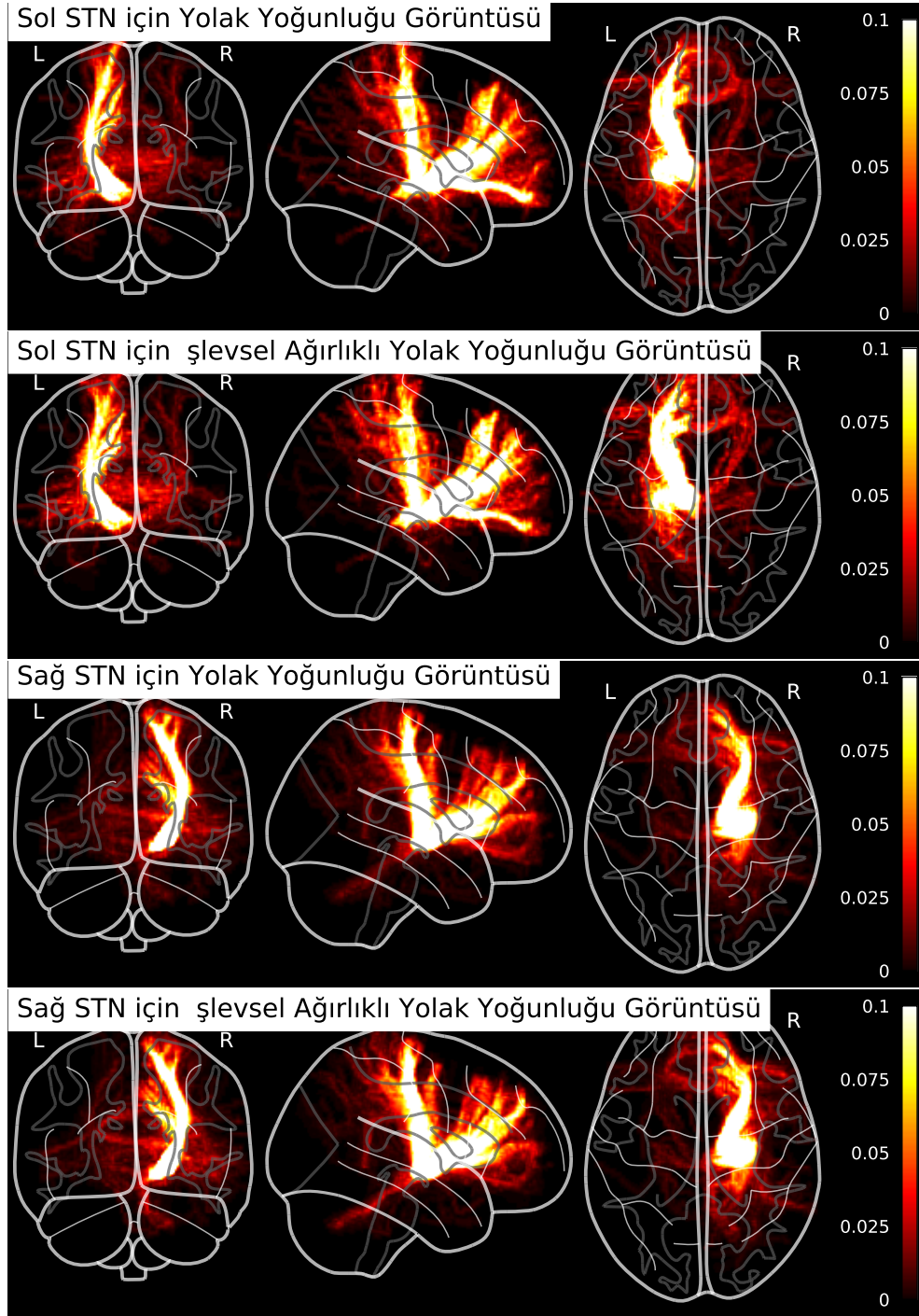
Görselleştirme için, fonksiyonel ağırlıklandırma uygulanarak ve uygulanmadan elde edilmiş Yolak Yoğunluğu Görüntüleri $[0,1]$ aralığına ölçeklendirilmiş ve en büyük parlaklık iz düşümü (MIP) tekniği ile cam beyin şablonu üzerinde gösterilmiştir.



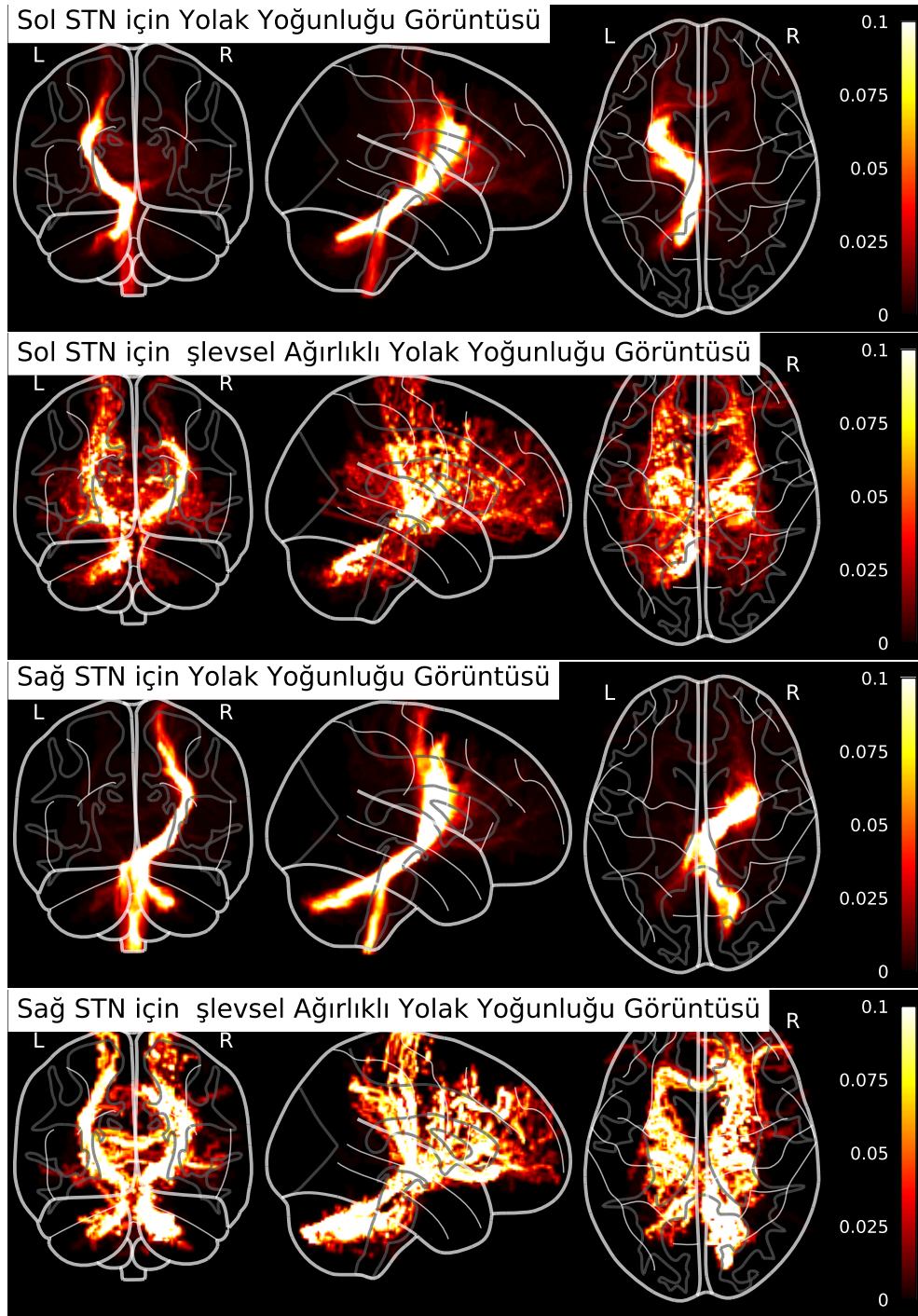
Şekil 4.27: PPMI veri kümesinden birinci olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.



Şekil 4.28: PPMI veri kümesinden ikinci olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.



Şekil 4.29: PPMI veri kümesinden üçüncü olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonell Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.



Şekil 4.30: PPMI veri kümesinden dördüncü olgu için elde edilen Yolak Yoğunluğu ve Fonksiyonel Ağırlıklı Yolak Yoğunluğu görüntüleri.

4.5 Tartışma ve Sonuç

Bu projede difüzyon ve fonksiyonel MR görüntülerinden derin beyin çekirdeği SubTalamik Nukleus'un beyin motor korteks bölgelerine bağlantılarının ileri MRG teknikleriyle oluşturulmasına ve STN'nin bölütlenmesine yönelik teknikler geliştirilmiştir.

Projenin klinik ortağının öngördüğü Parkinson hasta sayısına, son bir buçuk senedir hastanelerine yeterli DBS tedavisi hastası gelmemiş olması nedeniyle ulaşılamamıştır. Bu durumda dünyada kamuya açık iki veritabanından faydalanılmıştır. Sağlıklı deneklere ait HCP veritabanı ve Parkinson hastalarına ait MRG verilerine sahip olan PPMI veritabanı bu projede kullanılarak anlatılan teknikler geliştirilmiştir.

İlk olarak sadece difüzyon bilgisine dayalı olarak STN'nin yapısal yolak bağlantıları elde edilmiş ve hem literatürde mevcut bir olasılıksal yolak traktografisi tekniğiyle hem de deterministik ve kendi geliştirdiğimiz olasılıksal traktografi sonuçları ile karşılaştırılmıştır. Deterministik traktografi ile elde edilen STN'nin kortekse uzanan beyaz cevher lif bağlantıları (Şekil 4.2, 4.3) FSL'de mevcut olan olasılıksal traktografi kullanılarak elde ettiğimiz sonuçlarla (Şekil 4.1) görsel değerlendirmede yapısal açıdan benzerlik göstermektedir. Parkinson hastalarında STN çevresinde demir birikimine bağlı olarak MR T2 sinyalinde düşüş olduğu literatürde raporlanmıştır (Dormont vd., 2004). Kendi aldığımız hasta verisi üzerinde deterministik traktografi ile yolaklar HCP veri kümesinden aldığımız normal denek görüntüsüne benzer şekilde takip edilebilmiştir (Şekil 4.3). Bu bulguya dayanarak projede gerçekleştirdiğimiz olasılıksal traktografi ile de hasta verisinde STN korteks bağlantıları gösterilmiştir (Şekil 4.5).

İkinci olarak STN ile beyin kortikal bölgelerinin fonksiyonel bağlantılık analizi gerçekleştirilmiştir. Öncelikle Brodmann Alanları ve STN vokselleri arasındaki korelasyonlar incelenmiştir (4.7 ve Şekil 4.8). STN vokselleri komşu olanlar yan yana gelecek şekilde sıralandığı için vokal korelasyonlarının oluşturduğu diyalagonal desen beklenildiği gibi uzamsal olarak yakın olan vokseller arası yüksek korelasyona işaret etmektedir. Korelasyon matrisi üzerinde görüldüğü üzere Brodmann Alanları kendileri arasında ve STN voksellerinin kendi aralarında yüksek korelasyona sahiptir. Ortalama korelasyon haritalarına bakıldığında Brodmann alanlarının birbirleriyle korelasyonunda HCP ve PPMI'da ortalama korelasyon analizinde benzer bağlantılık derecesi gözlemlenmiştir (Şekil 4.9 sol üst blok).

Şekil 4.9'daki korelasyon matrislerinden de görüleceği üzere hasta veri kümesinde Brodmann Alanları ile STN voksellerinin korelasyonu artmış gözükmetedir. Bu durum literatürde raporlanan sonuçlarla uyumlu gözükmetedir (Baudrexel vd., 2011). Şekil 4.8'den gözlemlediğimiz başka bir nokta da, birinci hasta için BA4p alanının sağ ve sol hemisfer için sağ ve sol STN ile ters korelasyon değerleri vermesidir. Korelasyon haritalarında bu tip yatay örüntüler beklenmekteyken bizde bazı denekler için bu sonuç elde edilmiş, ancak çoğunlukla düşey örüntüler gözlemlenmiştir. Brodmann Alanları ile STN vokselleri arasındaki gecikmeli korelasyon sonuçlarında da benzer örüntüler gözlemlense de Brodmann alanlarının kendi aralarındaki korelasyonun düştüğü gözlemlenmiştir. Gecikmeli korelasyon analizinde enbüyük değer operatörü kullanıldığı için STN ile aralarında elde edilen korelasyon değerlerinin standart korelasyon değerlerinden daha yüksek çıkması beklenmektedir ve gözlemlenmiştir.

Üçüncü olarak Bağımsız Bileşen Analizi sonucunda elde ettiğimiz durağan-hal ağları (VMA-Varsayılan Mod Ağı, Medyal Görsel Ağ, Yönetimsel Kontrol Ağı, Duyusal Ağ, Görsel Oksipital Ağ) ile STN arasındaki fonksiyonel bağlantı korelasyonlarını incelediğimizde HCP verisinde STN vokselleri tüm ağlarla düşük korelasyon göstermektedir (Şekil 4.13). Hasta sonuçlarında ise STN vokselleri (Şekil 4.14) bazı durağan hal ağları ile pozitif (VMA, Gör. A, Gör. Oks.) diğerleri ile ise negatif ama mutlak değerde artan korelasyon vermiştir.

Bağımsız Bileşen Analiziyle gecikmeli korelasyon analizi sonuçlarında, ortalama haritalara bakıldığında hasta grubunda durağan hal ağları ile STN'nin arasında eş-aktivasyonun normallere göre arttığına işaret etmektedir (Şekil 4.18). Korelasyon haritalarında gözlemlenen, hasta popülasyonunda normal deneklere göre STN ve durağan-hal ağları arası fonksiyonel eş-aktivasyonun fazlalığıdır.

Gerçekleştirdiğimiz iki örnekli t-test analizi sonuçlarına baktığımızda, BBA üzerinden elde ettiğimiz korelasyonlarda iki popülasyon karşılaştırıldığında t-test sonuçları yine STN ve durağan hal ağları arasında

anlamli farkliliklar olduguna isaret etmektedir. Not ettiğimiz bir nokta da gecikmeli korelasyon analizinin daha güçlü farkliliklar ortaya koymasidir.

Önerdiğimiz gecikmeli ve dinamik zamansal analizde bölgeler arası fonksiyonel aktivasyonda gecikmeler olabileceğini hesaba kattığımız kaydırmalı korelasyon aracılığıyla standart korelasyon analizinde gözden kaçan ilintileri yakalayabilmek mümkün olabilir.

STN fonksiyonel bölütleme sonuçlarına baktığımızda (Şekil 4.23) statik kümeleme kullanılarak yapılan bölütleme kontrol ve hasta grupları için aynı sonucu vermiştir. Sol STN'nin anterior süperior lateral uç kısmı ile kalan kısmı ayrı olarak kümelennmiştir. Sağ STN ise anterior dorsal lateral kısmı ile posterior medyal kısım farklı kümelennmiştir. Dinamik zaman serileri ile yapılan kümelemede $Y = -12, -14, -16$ kesitleri için sağlıklı ve hasta gruplarda farklı kümelemeler elde edildiği görülmektedir. Gecikmeli dinamik gruplamada da beklendiği üzere kümelerin boyutları arasındaki fark artmış gözükmeştir. Bunun nedeni statik zaman serileri arasındaki korelasyonun artırılarak dinamik analiz yapılmasıdır. Zaman serileri arasındaki kaydırmalı analiz korelasyonun artmasına yol açmıştır. Gecikmeli analizde kontrol grubunda sağ STN'de sadece medyal ventral bölgede tek bir vokselse diğer voksellerden ayrılmıştır. Sol STN'de ise ventral lateral voksellerden teki farklı gruplanmıştır. Hasta grubunda ise sağ STN'de medyal uça bir vokselse diğerlerinden ayrılmıştır. Sol STN'de ise ventral voksellerden teki diğer voksellere göre farklı kümelennmiştir.

PPMI veri kümesi hasta ve kontrol grupları için regresyon katsayılarını kullanarak bölümlerine ayırdığımız STN ile Brodmann Alanları 4 ve 6 arasındaki korelasyon Şekil 4.24'de gösterilmiştir. Her STN altbölümünün Brodmann Alanları ile olan korelasyonu ayrı ayrı hesaplanmıştır. Hasta grubunun pozitif korelasyon ortalaması kontrol grubunun altında kalmıştır. Hasta grubunda kontrol grubuna göre çok daha fazla negatif korelasyon gözlenmektedir. Kontrol grubunda STN bölümlerinin negatif korelasyon gösterdiği bölgeler çok azdır. Statik pozitif korelasyon ortalaması kontrol grubunda hasta grubuna göre daha yüksek olduğu Şekil 4.24'de gözükmeştir. Bu durum iki bölüm için de geçerlidir. Dinamik korelasyonda da aynı şekilde kontrol grubunda pozitif korelasyon hem daha yüksek hem de negatif korelasyon kontrol grubunda daha azdır. Gecikmeli korelasyonda beklendiği üzere negatif korelasyon bölgesi yok denecek kadar azdır. Yine pozitif korelasyon kontrol grubunda daha yüksek çıkmıştır.

PPMI veri kümesine ait hasta ve kontrol grubu arasında sağ ve sol STN ile Brodmann Alanı vokselleri arasındaki korelasyon haritalarının t-test sonuçlarına göre (Şekil 4.25) STN altbölümlerinde dinamik korelasyon statik korelasyona göre artış göstermiştir. STN'nin medyal bölgelerle bağlantılıkları anlamlı farklılık göstermektedir. Gecikmeli dinamik korelasyon t-testinden gelen sonuçlar ise dağınık ve gürültülü gözlenmiştir.

Geliştirdiğimiz birleşik yapısal-fonksiyonel analiz yöntemlerinin birincisinin (yolak ağırlıklı fonksiyonel analiz) sonuçlarına bakıldığında, Şekil 4.26'da da görüldüğü üzere yapısal ağırlandırma sonucunda elde edilen haritalarda sağ ve sol hemisferler arasındaki STN bağlantılık farkları daha belirgin hale gelmiştir. Bunun nedeni sağ STN'nin daha çok sağ BA bölgeleri ile yapısal bağlantılık gösterirken, sol STN'nin daha çok sol BA bölgeleri ile yapısal bağlantılık göstermesidir. Hasta ve kontrol grupları arasındaki korelasyon farklarına baktığımızda yine hasta gruplarında negatif korelasyon daha yüksek bulunmuştur. Bu analiz sonucunda elde edilen ek bir bulgu ise STN'nin altbölümleri arasında farklılık gözlenmemiştir.

Geliştirdiğimiz birleşik yapısal-fonksiyonel analiz yöntemlerinin ikincisinin (fonksiyonel ağırlıklı yolak yoğunluk analiz) sonuçlarında (Şekil 4.27-4.30) örneğin birinci ve üçüncü olguda standart yolak yoğunluğu haritalarına göre fonksiyonel ağırlık yolak haritalarında özellikle motor kortekse bağlantılarda güçlenme görülmektedir. Salt yolak yoğunluk haritasında STN ve ilgili motor korteks bölgelerine kısıtlamalar belirgindir, örneğin sol STN sadece sol kortekse, sağ STN ise sadece sağ kortekse yönelmektedir. Fonksiyonel bilgiyle ağırlıklandırılmış yolak yoğunluğu haritaları bazı olgularda sağ ve sol hemisfer arası bağlantıları da güçlü göstermektedir.

4.5.1 Öneriler

Geliştirdiğimiz yöntemlerin dayandığı varsayım hedeflenen beyin fonksiyonel çekirdeği STN'nin ilgili beyin korteks bölgeleriyle beyaz cevher yolak bağlantılılığına ek olarak fonksiyonel ilintiyle aktivasyonunun he-saplanması ve STN'ye ait altbölüm haritalarının oluşturulmasının Parkinson hastalığında beyin yapısal-fonksiyonel bağlantılarının tespit edilmesinde önemli yer tutacağıdır. Ayrıca, hastalığın DBS ile tedavisinde, oluşturulan STN haritalarının: (i) planlama aşamasında bilgisayar destekli daha güvenli ve doğru bir te-daviye yardımcı olması, (ii) bu haritaların post-operatif MRG'den elde edilen DBS elektrot lokasyonları ve hastaların tedavi sonrası klinik bulgu skorları ile ilintilendirilmesi sayesinde hastalığın tedaviye özgü seyrine ait niceliksel sonuçlarının ortaya çıkarılması mümkün olacaktır.

Projede geliştirilen birleşik yapısal-fonksiyonel füzyon yöntemleri, hastaya-özü beyin bağlantılı harita-larının oluşturulması ve fonksiyonel bozuklukların tedavisinde önemli bir yer tutma potansiyeline sahiptir. Bu proje konusu veya benzer konularda yeni projeler tasarlanması durumunda önerilerimiz şunlar olacaktır:

- Fonksiyonel beyin bozukluklarının tedavisinde DBS önemli bir yer tutmakta ve proje konusu bu açıdan önem taşımaktadır. Hem multimodal MRG verileri, tedavi öncesi ve sonrası elektrot lokalizasyonu için Bilgisayarlı Tomografi (BT) verileri, hem de klinik gözlem verileri toplanarak DBS tedavisi gören hastalara ait geniş bir veritabanı oluşturulması faydalı olur.
- Projedeki hasta ve kontrol grupları arasındaki karşılaştırmada gözlemlenen bağlantılı farklılıkları kanı-mızca PPMI verisetindeki MR görüntülerinde Parkinson hastalarının aynı zamanda büyük morfolojik farklılıklar gösterebilmesine de dayanmaktadır. Hasta grubu oluşturulurken mümkünse bu konu göz önünde bulundurularak veri kümesinin seçilmesi önerilir.
- STN haritası hem difüzyon MRG hem de fMRG analizlerinde tohum olarak kullanıldığı için anatomik görüntülerden doğru elde edilmesi son derece önemlidir. İleride STN'nin nispeten yeni bir MR modali-tesi olan Niceliksel Duyarlılık Haritalama (Quantitative Susceptibility Mapping-QSM) ile lokalizasyonu analizleri güçlendirebilir. Literatürde yeni bir çalışmada (Chandran vd., 2016) DBS tedavisinde Par-kinson'lu hastalarda STN'nin segmentasyonunda QSM'nin ümit verici olduğundan bahsedilmektedir.
- Elde ettiğimiz fonksiyonel ağırlıklı yolak haritalarının oluşturulmasının ilk aşamasında yaptığımız ola-sıksal traktografi motor korteks bölgelerini ilgi alanı olarak almaktadır. Bu da önsel bir kısıt olarak sonuçları etkilemektedir. Benzer gelecek çalışmalarda, STN yapısının (veya başka bir beyin gri madde yapısının) tüm beyine olan yolak haritaları kullanılarak fonksiyonel bilginin yolak yoğunluğuna katıl-masının herhangi bir ön eğilim etkisini azaltmakta etkili olacağı düşünülmektedir.
- Bu projede geliştirilen birleşik yapısal-fonksiyonel STN bağlantı haritaları ve STN'nin fonksiyonel bö-lütlenmesi gibi tekniklerin ileride DBS tedavi öncesi multimodal MRG çekimlerinin yapılarak elektrot yerleşimlerinde kullanılması lokalizasyonda kesinliği artırabilir. Aynı şekilde post-MRG çekimleri üze-rinde DBS elektrot lokasyonlarının STN'nin fonksiyonel bölgeleri ile ilişkisi tedavinin takibiyle ilişki-lendirilebilir.

Proje sırasında aşağıdaki yayımlar hazırlanmaktadır:

- "STN - Motor Cortex Functional Correlation Differences Between Parkinson's Disease and Control Groups", E. Albay, A. Hamamcı, G. Ünal. Taslağı hazırlanmıştır, dergiye gönderilecektir, bu rapora eklenmiştir.
- "Functionally-weighted Track Density Imaging of the STN Connections", A. Hamamcı, E. Albay, G. Ünal. Makale taslağı hazırlık aşamasındadır.

- Ayrıca proje yürütücüsünün bu proje sırasında danışmanlığını üstlendiği yeni doktora öğrencisi Enes Albay bu proje sayesinde nörogörüntüleme konusunda doktora çalışmalarına giriş yapmıştır. Beyin bağlantılarının ileri MRG teknikleri ile incelenmesi üzerine bu proje sonrasında doktora tez çalışmalarına devam edecektir.

4.6 KISALTMALAR

BA	: Brodmann Alanı
BA4	: Brodmann Alanı 4
BA6	: Brodmann Alanı 6
BA4a L	: Sol Ön Brodmann Alanı 4
BA4a R	: BA4a R, Sağ Ön Brodmann Alanı 4
BA4p L	: Sol Arka Brodmann Alanı 4
BA4p R	: Sağ Arka Brodmann Alanı 4
BA6 L	: Sol Brodmann Alanı 6'yı
BA6 R	: Sağ Brodmann Alanı 6'yı
BBA	: Bağımsız Bileşen Analizi
dh-fMRG	: Duragan-hal Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
Duy. A.	: Duyusal Ağ
fMRG	: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
Gör. Oks.	: Görsel Oksipital Ağ
HCP	: Human Connectome Project
PPMI	: Parkinson's Progression Makers Initiative
Med. Gör.	: Medyal Görsel Ağ
STN	: Subtalamik Nukleus
VMA	: Varsayılan Mod Ağı
Yön. Kon.	: Yönetimsel Kontrol Ağı

Kaynakça

- 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. *Journal of Neuroscience* 26 (1), 63–72.
- Alexander, D. C., 2005. Maximum entropy spherical deconvolution for diffusion mri. *Image Processing in Medical Imaging*, 76–87.
- Alexander, D. C., Barker, G. J., Arridge, S. R., 2002. Detection and modeling of non-gaussian apparent diffusion coefficient profiles in human brain data. *Magn. Reson. Med* 48, 331–340.
- Alkemade, A., Forstmann, B. U., 2014. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (stn)? *Neuroimage* 95, 326–329.
- Basser, P., Mattiello, J., LeBihan, D., 1994. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 66(1), 259–267.
- Basser, P., Pajevic, S., Pierpaoli, C., Duda, J., Aldroubi, A., 2000. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med.* 44(4), 625–632.
- Baudrexel, S., Witte, T., Seifried, C., von Wegner, F., Beissner, F., Klein, J. C., Steinmetz, H., Deichmann, R., Roeper, J., Hilker, R., 2011. Resting state fmri reveals increased subthalamic nucleus–motor cortex connectivity in parkinson’s disease. *Neuroimage* 55 (4), 1728–1738.
- Behrens, T. E., Woolrich, M. W., Jenkinson, M., Johansen-Berg, H., Nunes, R. G., Clare, S., Matthews, P. M., Brady, J. M., Smith, S. M., 2003. Characterization and propagation of uncertainty in diffusion-weighted mr imaging. *Magnetic resonance in medicine* 50 (5), 1077–1088.
- Behrens, T. E. J., Johansen-Berg, H., Jbabdi, S., Rushworth, M. F. S., Woolrich, M. W., 2007. Probabilistic diffusion tractography with multiple fibre orientations: What can we gain? *Neuroimage* 34 (1), 144–155.
- Bell, A. J., Sejnowski, T. J., 1995. An information-maximization approach to blind separation and blind deconvolution. *Neural computation* 7 (6), 1129–1159.
- Bergman, H., Wichmann, T., Karmon, B., DeLong, M., 1994. The primate subthalamic nucleus. ii. neuronal activity in the mptp model of parkinsonism. *J. Neurophysiol* 72, 507–520.
- Biswall, B., Ulmer, J. L., 1999. Blind source separation of multiple signal sources of fmri data sets using independent component analysis. *Journal of Comput Assist Tomography* 23, 265–271.
- Biswall, B., Yetkin, F. Z., Haughton, V. M., 1995. Funtional connectivity in the motor cortex of the resting human brain using echo-planar mri. *Mag. Reson. Med.* 34, 537–541.

- Brown, R., 1828. A brief account of microscopical observations made in the months of june, july and august, 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies. *Philos. Mag.* 4, 161–173.
- Brunenberg, E. J., Moeskops, P., Backes, W. H., Pollo, C., Cammoun, L., Vilanova, A., Janssen, M. L., Visser-Vandewalle, V. E., ter Haar Romeny, B. M., Thiran, J.-P., vd., 2012. Structural and resting state functional connectivity of the subthalamic nucleus: identification of motor stn parts and the hyperdirect pathway. *PloS one* 7 (6), e39061.
- Calamante, F., Materton, R., Tournier, J. D., Smith, R., Willats, L., Raffelt, D., Connelly, A., 2013. Track-weighted functional connectivity (tw-fc): A tool for characterizing the structural–functional connections in the brain. *Neuroimage* 70, 199–210.
- Calamante, F., Tournier, J. D., Graeme, G., Connelly, A., 2010. Track-density imaging (tdi): Super-resolution white matter imaging using whole-brain track-density mapping. *Neuroimage* 53, 1233–1243.
- Calhoun, V. D., Adalı, T., Pearlson, G. D., Pekar, J. J., 2001. A method for making group inferences from functional mri data using independent component analysis. *Human Brain Mapping* 14, 140–151.
- Calhoun, V. D., Liu, J., Adalı, T., 2009. A review of group ica for fmri data and ica for joint inference of imaging, genetic, and erp data. *Neuroimage* 45, S163–S172.
- Callaghan, P. T., 1991. *Principles of Nuclear Magnetic Resonance Microscopy*. Oxford University Press, Oxford.
- Callaghan, P. T., Eccles, C. D., Xia, Y., 1988. Rapid communication: Nmr microscopy of dynamic displacements: k-space and q-space imaging. *J. Phys.* 21(1), 923–929.
- Chandran, A., Bynevelt, M., Lind, C., 2016. Magnetic resonance imaging of the subthalamic nucleus for deep brain stimulation. *J. Neurosurgery* 124 (1), 96–105.
- Cohen, M. X., Lombardo, M. V., Blumenfeld, R. S., 2008. Covariance-based subdivision of the human striatum using T1-weighted MRI. *European Journal of Neuroscience* 27 (6), 1534–1546.
- Cory, D. G., 1990. Measurement of translational displacement probabilities by nmr: An indicator of compartmentation. *Magn. Reson. Med.* 14(3), 435–444.
- DeLong, M., Crutcher, M., Georgopoulos, A., 1985. Primate globus pallidus and subthalamic nucleus: functional organization. *J. Neurophysiol.* 53, 530–543.
- Dormont, D., Ricciardi, K. G., Tandé, D., Parain, K., Menuel, C., Galanaud, D., Navarro, S., Cornu, P., Agid, Y., Yelnik, J., 2004. Is the subthalamic nucleus hypointense on t2-weighted images? a correlation study using mr imaging and stereotactic atlas data. *American Journal of Neuroradiology* 25 (9), 1516–1523.
URL <http://www.ajnr.org/content/25/9/1516>
- Douek, P., Turner, R., Pekar, J., Patronas, N. J., LeBihan, D., 1991. MR color mapping of myelin fiber orientation. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 15(1), 923–929.
- Eickhoff, S. B., Paus, T., Caspers, S., Grosbras, M.-H., Evans, A. C., Zilles, K., Amunts, K., 2007. Assignment of functional activations to probabilistic cytoarchitectonic areas revisited. *Neuroimage* 36 (3), 511–521.
- Einstein, A., 1905. *Investigations on the Theory of the Brownian Movement*. Dover publications.

- Frank, L. R., 2002. Characterization of anisotropy in high angular resolution diffusion-weighted. *Magn. Reson. Med*, 1083–1099.
- Friston, K., Ashburner, J., Frith, C. D., Poline, J.-B., Heather, J. D., Frackowiak, R. S., vd., 1995. Spatial registration and normalization of images. *Human brain mapping* 3 (3), 165–189.
- Girard, G., Whittingstall, K., Deriche, R., Descoteaux, M., 2014. Towards quantitative connectivity analysis: reducing tractography biases. *Neuroimage* 98, 266–278.
- Hamamci, A., Can, M. S., Ünal, G., 2013. Functionally weighted track density imaging. In: 21st Signal Processing and Communications Applications Conference, SIU 2013, Haspolat, Turkey, April 24-26, 2013. pp. 1–4.
URL <https://doi.org/10.1109/SIU.2013.6531561>
- Hamani, C., Saint-Cyr, J. A., Fraser, J., Kaplitt, M., Lozano, A. M., 2004. The subthalamic nucleus in the context of movement disorders. *Brain* 127 (1), 4–20.
- Hosey, T., Williams, G., Ansorge, R., 2005. Inference of multiple fiber orientation in high angular resolution diffusion imaging. *Magn. Reson. Med.* 54, 1480–1489.
- Inglis, B. A., Bossart, E. L., Buckley, D. L., Wirth, E. D., Mareci, T. H., 2001. Visualization of neural tissue water compartments using biexponential diffusion tensor mri. *Magn. Reson. Med.* 45, 580–587.
- Israel, Z., Bergman, H., 2016. Location, location, location: Validating the position of deep brain stimulation electrodes. *Movement Disorders* 31 (3), 259.
- Jafri, M. J., Pearlson, G. D., Stevens, M., Calhoun, V. D., 2008. A Method for Functional Network Connectivity Among Spatially Independent Resting-State Components in Schizophrenia. *Neuroimage*.
URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3164840/pdf/nihms40720.pdf>
- Joel, D., Weiner, I., 1997. The connections of the primate subthalamic nucleus: indirect pathways and the open-interconnected scheme of basal ganglia-thalamocortical circuitry. *Brain Res. Rev.* 23, 62–78.
- Kasenburg, N., Darkner, S., Hahn, U., Liptrot, M., Feragen, A., 2016. Structural parcellation of the thalamus using shortest-path tractography. In: Biomedical Imaging (ISBI), 2016 IEEE 13th International Symposium on. IEEE, pp. 559–563.
- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., Frackowiak, R., 2012. Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *Neuroimage* 60 (1), 83–94.
- Lambert, C., Zrinzo, L., Nagy, Z., Lutti, A., Hariz, M., Foltynie, T., Draganski, B., Ashburner, J., Frackowiak, R., Jan 2015. Do we need to revise the tripartite subdivision hypothesis of the human subthalamic nucleus (stn)? response to alkemade and forstmann.
- Lazar, M., Weinstein, D. M., Tsuruda, J. S., Hasan, K. M., Arfanakis, K., Meyerand, M. E., Badie, B., Rowley, H. A., Houghton, V., Field, A., Alexander, A. L., 2003. White matter tractography using diffusion tensor deflection. *Hum Brain Mapp* 18 (4), 306–321.
- LeBihan, D., Turner, R., Douek, P., 1993. Is water diffusion restricted in human brain white matter? an echo-planar nmr imaging study. *Neuroreport* 4(7), 887–890.
- Lee, M. H., Smyser, C. D., Shimony, J. S., 2013. Resting state brain networks: literature review and clinical applications. *Am J Neuroradiol* 34, 1866–72.

- Liu, H., Fan, G., Xu, K., Wang, F., 2011. Changes in cerebellar functional connectivity and anatomical connectivity in schizophrenia: a combined resting-state functional mri and diffusion tensor imaging study. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 34 (6), 1430–1438.
- Marek, K., Jennings, D., Lasch, S., Siderowf, A., Tanner, C., Simuni, T., Coffey, C., Kieburtz, K., Flagg, E., Chowdhury, S., vd., 2011. The parkinson progression marker initiative (ppmi). *Progress in neurobiology* 95 (4), 629–635.
- McKeown, M. J., Jung, T. P., Makeig, S., Brown, G., Kindermann, S. S., Lee, T. W., Sejnowski, T. J., 1998a. Spatially independent activity patterns in functional mri data during the stroop color-naming task. *Proc. Natl Acad Sci* 95, 803–810.
- Mori, S., Kaufmann, W. E., Davatzikos, C., Stieltjes, B., Amodei, L., Fredericksen, K., Pearlson, G. D., Melhem, E. R., Solaiyappan, M., Raymond, G. V., Moser, H. W., van Zijl, P. C., 2002. Imaging cortical association tracts in the human brain using diffusion-tensor-based axonal tracking. *Magn Reson Med* 47 (2), 215–223.
- Murtagg, F., Legendre, P., Oct 2014. Ward’s hierarchical agglomerative clustering method: Which algorithms implement ward’s criterion? *Journal of Classification* 31 (3), 274–295.
URL <https://doi.org/10.1007/s00357-014-9161-z>
- Ogawa, S., Lee, T. M., 1990. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields; in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* 16, 9–18.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Kay, A. R., Tank, D. W., 1990a. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci* 87, 9868–9872.
- Ogawa, S., Lee, T. M., Nayak, A. S., Glynn, P., 1990b. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic field. *Magn. Reson. Med.* 14, 68–78.
- Parent, A., Hazrati, L., 1995. Functional anatomy of the basal ganglia. 1. the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res. Rev.* 20, 91–127.
- Petersen, M. V., Lund, T. E., Sunde, N., Frandsen, J., Rosendal, F., Juul, N., Østergaard, K., 2017. Probabilistic versus deterministic tractography for delineation of the cortico-subthalamic hyperdirect pathway in patients with parkinson disease selected for deep brain stimulation. *Journal of Neurosurgery* 126 (5), 1657–1668.
- Pujol, S., Cabeen, R., Sébille, S. B., Yelnik, J., François, C., Vidal, S. F., Karachi, C., Zhao, Y., Cosgrove, G. R., Jannin, P., et al., 2017. In vivo exploration of the connectivity between the subthalamic nucleus and the globus pallidus in the human brain using multi-fiber tractography. *Frontiers in Neuroanatomy* 10.
- Qi, R., Xu, Q., Zhang, L. J., Zhong, J., Zheng, G., Wu, S., Zhang, Z., Liao, W., Zhong, Y., Ni, L., vd., 2012. Structural and functional abnormalities of default mode network in minimal hepatic encephalopathy: a study combining dti and fmri. *PLoS One* 7 (7), e41376.
- Rogers, B. P., Morgan, V. L., Newton, A. T., Gore, J. C., 2007. Assessing functional connectivity in the human brain by fmri. *Magnetic resonance imaging* 25 (10), 1347–1357.
- Rosazza, C., Minati, L., 2011. Resting-state brain networks: literature review and clinical applications. *Neurological Sciences* 32 (5), 773–785.

- Sakoğlu, Ü., Pearlson, G. D., Kiehl, K. A., Wang, Y. M., Michael, A. M., Calhoun, V. D., Org, U., Edu, . V., 2010. A method for evaluating dynamic functional network connectivity and task-modulation: application to schizophrenia NIH Public Access. *MAGMA* 23 (56), 351–366.
URL <http://mialab.mrn.org>
- Sharman, M., Valabregue, R., Perlberg, V., Marrakchi-Kacem, L., Vidailhet, M., Benali, H., Brice, A., Lehéricy, S., 2013. Parkinson’s disease patients show reduced cortical-subcortical sensorimotor connectivity. *Movement Disorders* 28 (4), 447–454.
- Shink, E., Bevan, M., Bolam, J., Smith, Y., 1996. The subthalamic nucleus and the external pallidum: two tightly interconnected structures that control the output of the basal ganglia in the monkey. *Neuroscience* 73, 335–357.
- Stejskal, E. O., Tanner, J. E., 1965. Spin diffusion measurements: Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 42(1), 288–292.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Thieme.
- Talairach, J., Tournoux, P., 1988. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. George Thieme, Stuttgart.
- Tournier, J., Calamante, F., Connelly, A., 2007. Robust determination of the fibre orientation distribution in diffusion mri: Non-negativity constrained super-resolved spherical deconvolution. *Neuroimage* 35 (4), 1459–1472.
- Tournier, J. D., Calamante, F., Gadian, D. G., Connelly, A., 2004. Direct estimation of the fiber orientation density function from diffusion-weighted mri data using spherical deconvolution. *Neuroimage* 23, 1176–1185.
- Tuch, D., 2004. q-ball imaging. *Magn. Reson. Med* 52 (6), 1358–1372.
- Tuch, D. S., 2002. Diffusion mri of complex tissue structure. Ph.D. thesis, Harvard University and Massachusetts Institute of Technology.
- Tuch, D. S., Belliveau, J. W., Reese, T. G., Wedeen, V. J., 1999. High angular resolution imaging of the human brain. *Proc. of the International Society for the Magnetic Resonance in Medicine* 45 (2), 321.
- Tuch, D. S., Reese, T. G., Wiegell, M., Makris, N., Belliveau, J., Wedeen, V. J., 2002. High Angular Resolution Diffusion Imaging Reveals Intravoxel White Matter Fiber Heterogeneity. *Magn. Reson. Med.* 48 (4), 577–582.
- Van den Heuvel, M. P., Hulshoff Pol, H. E., 2010. Exploring the brain network: A review on resting-state fmri functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology* 20, 519–534.
- Van den Heuvel, M. P., Mandl, R. C. W., Kahn, R. S., Hulshoff Pol, H. E., 2009. Functionally linked resting-state networks reflect the underlying structural connectivity architecture of the human brain. *Hum Brain Mapp* 30, 3127–3141.
- Van Essen, D. C., Smith, S. M., Barch, D. M., Behrens, T. E., Yacoub, E., Ugurbil, K., Consortium, W.-M. H., vd., 2013. The wu-minn human connectome project: an overview. *Neuroimage* 80, 62–79.
- Wedeen, V. J., Reese, T. G., Tuch, D. S., Wiegell, M., Dou, J.-G., Weiskoff, R. M., Chessle, D., 2000. Mapping fiber orientation spectra in cerebral white matter with fourier transform diffusion mri. In: *Proc. of International Society of Mag. Reson. Med.* p. 82.

- Wichmann, T., Bergman, H., DeLong, M., 1994a. The primate subthalamic nucleus. iii. changes in motor behavior and neuronal activity in the internal pallidum induced by subthalamic inactivation in the mptp model of parkinsonism. *J. Neurophysiol* 72, 521–530.
- Yeh, F., Verstynen, T., Wang, Y., Fernandez-Miranda, J., Tseng, W., 2012. FSL. *Neuroimage* 62 (2), 782–790.
- Yeh, F., Verstynen, T., Wang, Y., Fernandez-Miranda, J., Tseng, W., 2013. Deterministic diffusion fiber tracking improved by quantitative anisotropy. *PLoS ONE* 8 (11), e80713.
- Yeh, F., Wedeen, V., W.Y.Tseng, 2010. Generalized q-sampling imaging. *IEEE Trans Med Imaging* 29 (9), 1626–1635.
- Yeh, F., Wedeen, V., W.Y.Tseng, 2011. Estimation of fiber orientation and spin density distribution by diffusion deconvolution. *Neuroimaging* 55 (3), 1054–1062.

TÜBİTAK
PROJE ÖZET BİLGİ FORMU

Proje Yürütücüsü:	Prof. Dr. GÖZDE ÜNAL
Proje No:	114E529
Proje Başlığı:	Parkinson Hastalarında Birleşik Difüzyon Mr-Fonksiyonel Mr Analizi ile Beyin Subtalamik Nukleus Çekirdeklerinin Lokalizasyonu ve Derin Beyin Stimülasyonu Uygulaması
Proje Türü:	Uluslararası
Proje Süresi:	24
Araştırmacılar:	ANDAÇ HAMAMCI, KUTLAY KARAMAN, MEHMET ERŞAHİN
Danışmanlar:	AHMET HİLMİ KAYA
Projenin Yürütüldüğü Kuruluş ve Adresi:	İSTANBUL TEKNİK Ü.
Projenin Başlangıç ve Bitiş Tarihleri:	01/11/2015 - 01/11/2017
Onaylanan Bütçe:	343320.0
Harcanan Bütçe:	128810.9
Öz:	Bu projede Difüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve durağan-hal fonksiyonel MRG (dh-fMRG) aracılığıyla subtalamik nukleus (STN) ve beyin kortikal bölgeleri arası bağlantıların oluşturulmasını sağlayan yeni bilgisayar yöntemleri geliştirilmiştir. Projenin klinik motivasyonu Derin Beyin Stimülasyonu (DBS) tedavisi gören hastalarda hedeflenen STN çekirdeğinin motor korteks bölgelere bağlantı haritalarının multimodal MRG ile kestirimi ve STN'nin fonksiyonel bölütlenmesidir. Bu projede öncelikle STN derin beyin çekirdeğinden beyin motor kortikal bölgelere uzanan yolların elde edilmesi amacıyla bir olasılıksal traktografi yöntemi geliştirilmiştir. Elde edilen yollar ile yolak yoğunluk haritaları oluşturulmuştur. İkinci olarak, STN'nin kortikal bölgelere fonksiyonel bağlantılığını kestirmek amacıyla dh-fMRG üzerinden regresyon analizi ve Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak istatistiksel yöntemler geliştirilmiş ve bu yöntemlere dayalı olarak STN fonksiyonel bölütlenmesi gerçekleştirilmiştir. Son olarak STN'nin fonksiyonel ve yapısal bağlantılarının ortaklaşa analizi amacıyla (i) yolak ağırlıklı fonksiyonel korelasyon haritaları; (ii) fonksiyonel ağırlıklı yolak yoğunluk haritaları oluşturulmuştur. Geliştirilen yöntemler kamuya açık normal denek ve Parkinson hastalığı veri kümelerinde çekilen görüntüler üzerinde ve projenin klinik ortamından elde edilen Parkinsonlu hasta verileri üzerinde gerçekleştirilmiş ve sonuçların literatürde MRG modaliteleri üzerinde gösterilen hastalarda STN motor korteks arası bağlantılıkların artması yönünde uyumlu olduğu görülmüştür.
Anahtar Kelimeler:	STN, Difüzyon MRG, durağan-hal fMRG, yapısal fonksiyonel beyin bağlantılı haritaları, Parkinson
Fikri Ürün Bildirim Formu Sunuldu Mu?:	Hayır