

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

DOKTORA TEZİ

**FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (fMRG)'DE
İSTATİSTİKSEL PARAMETRİK HARİTALAMA İÇİN BAZI TEST
YÖNTEMLERİ VE VERİ DÜZENLEME TEKNİĞİNİN UYGULANMASI**

HACER DAŞGIN

FİZİK ANABİLİM DALI

**ANKARA
2019**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

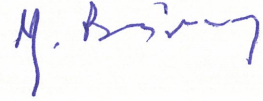
Hacer DAŞGIN tarafından hazırlanan “**Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)’de İstatistiksel Parametrik Haritalama İçin Bazı Test Yöntemleri ve Veri Düzenleme Tekniğinin Uygulanması**” adlı tez çalışması 25/07/2019 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Fizik Anabilim Dalı’nda **DOKTORA TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Ali YAMAN
Ankara Üniversitesi Fizik Anabilim Dalı



Jüri Üyeleri:

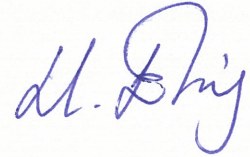
Başkan: Prof. Dr. Mehmet BİREY
Ankara Üniversitesi Fizik Anabilim Dalı



Üye: Prof. Dr. Ali YAMAN
Ankara Üniversitesi Fizik Anabilim Dalı



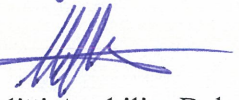
Üye: Dr. Öğr. Üyesi O.Ufuk EKİZ
Gazi Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı



Üye: Doç. Dr. Öğr. Serap SAFRAN
Ankara Üniversitesi Fizik Anabilim Dalı



Üye: Dr. Öğr. Üyesi Meltem YILDIRIM İMAMOĞLU
Türk Hava Kurumu Üniversitesi Bilgisayar Mühendisliği Anabilim Dalı



Yukarıdaki sonucu onaylarım.

Prof. Dr. Özlem YILDIRIM
Enstitü Müdür Vekili

ETİK

Ankara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez içindeki bütün bilgilerin doğru ve tam olduğunu, bilgilerin üretilmesi aşamasında bilimsel etiğe uygun davrandığımı, yararlandığım bütün kaynakları atıf yaparak belirttiğimi beyan ederim.

25/07/2019



Hacer DAŞGIN

ÖZET

Doktora Tezi

FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME (fMRG)'DE İSTATİSTİKSEL PARAMETRİK HARİTALAMA İÇİN BAZI TEST YÖNTEMLERİ VE VERİ DÜZENLEME TEKNİĞİNİN UYGULANMASI

Hacer DAŞGIN

Ankara Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Fizik Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Ali YAMAN

Bu tez çalışmasında sağ ve sol el tıkkatma görevinden oluşan deney verileri alınmış ve veri analizi literatürde yaygın olarak kullanılan Genel Doğrusal Model (GLM) yöntemi ile yapılmıştır. İstatistiksel parametrik haritalama ile oluşturulan mevcut haritalamanın olası hatalarını en aza indirmek ve daha güvenilir sonuç elde edebilmek için farklı istatistiksel testlerin karşılaştırılarak mevcut verilerle en uygun haritalamaya ulaşılması hedeflenmiştir.

fMRG verilerinin zaman bağımlılığı ve gürültü etkileri nedeniyle analizlerin çeşitli olması bir zorunluluk haline gelmiştir. Klasik yöntemde GLM kullanılarak regresör analizi ile parametre tahminleri yapılmış parametre tahmini yapıldıktan sonra istatistiksel parametrik haritalar elde edilmiştir. İkinci olarak verilere Varyasyonel Bayes (VB) yöntemi uygulanmıştır. Bu yöntemde uzaysal önseller (spatial priors) seçilerek veriler analiz edilmiş, analiz sonucunda istatistiksel parametrik haritalar oluşturulmuştur. SPM ile elde edilen aktivasyon sonuçları mevcut literatüre uygun olarak, sağ el için motor korteks sol tarafta ve sol el için motor korteks sağ tarafta olacak şekilde elde edilmiştir.

Bu çalışmada, bu iki yöntemin haritalandırma sonuçları üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlara dayanarak, harita modellerinin seçilen ön işleme prosedürlerine ve istatistiksel testlerin seçimine bağlı olarak değiştiği sonucuna varılmıştır. Ayrıca bu çalışma ile serebral lateralizasyon için VB'nin önerilebilir bir teknik olabileceği da ilk kez gösterilmiştir.

Temmuz 2019, 124 sayfa

Anahtar Kelimeler: fMRG, istatistiksel parametrik haritalama, GLM, önişleme, yumuşatma

ABSTRACT

Ph.D. Thesis

APPLICATION OF SOME TEST METHODS AND DATA EDITING TECHNIQUE FOR STATISTICAL PARAMETRIC MAPPING AT FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING (fMRI)

Hacer DAŞGIN

Ankara University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Physics

Supervisor: Prof. Dr. Ali YAMAN

In this thesis, experimental data consisting of right and left hand click task is taken and data analysis is done by General Linear Model (GLM) method which is frequently used in literature. In order to minimize the possible errors of the current mapping created by statistical parametric mapping and to obtain more reliable results, it is aimed to compare the different statistical tests and to obtain the most suitable mapping with the data.

The variety of analyzes has become a necessity due to the time dependence and noise effects of fMRI data. In the classical method, parameter estimation was done by regressor analysis by using GLM and statistical parametric maps were obtained. Secondly, Variational Bayes (VB) method was applied to the data. In this method, spatial priors selection was made and data were analyzed and statistical parametric maps were formed as a result of analysis. Activation results obtained by SPM were obtained in accordance with the current literature, with the motor cortex for the right hand on the left side and the motor cortex for the left hand on the right side.

In this study, the effects of these methods on mapping results were investigated. Based on the results obtained, it was concluded that the map models vary depending on the selected pre-processing procedures and the choice of statistical tests. It was also demonstrated for the first time that VB is a recommended technique for cerebral lateralization.

July 2019, 124 pages

Key Words: fMRI, statistical parametric mapping, GLM, preprocessing, smoothing

ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Çalışma ve araştırmalarımın her aşamasında bilgi, öneri ve yardımlarını esirgemeyerek akademik ortamda olduğu kadar insani ilişkilerde de değerli fikirleriyle yetişme ve gelişmeye katkıda bulunan danışman hocam sayın Prof. Dr. Ali YAMAN'a (Ankara Üniversitesi Fizik Anabilim Dalı) derin teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım için bana laboratuvarında çalışma imkanı veren Prof. Dr. Ahmet ADEMOĞLU'na (Boğaziçi Üniversitesi Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü) teşekkür ederim. Verilerin analizi aşamasında yardım ve katkılarından dolayı Prof. Dr. Yılmaz AKDİ'ye (Ankara Üniversitesi İstatistik Anabilim Dalı) çok teşekkür ederim. Ayrıca katkılarından dolayı Dr. Öğretim Üyesi Javad RAHEBİ'ye (Türk Hava Kurumu Üniversitesi Elektrik Elektronik Mühendisliği Anabilim Dalı) teşekkürlerimi sunarım.

Bu süreçte maddi ve manevi desteklerini her zaman hissettiğim canım aileme ve babama teşekkür ederim.

Hacer DAŞGIN
Ankara, Temmuz 2019

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY SAYFASI

ETİK	i
ÖZET	ii
ABSTRACT	iii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ	4
2.1 Kaynak Özetleri	4
2.2 Kuramsal Temeller	13
2.2.1 MRG donanımı.....	13
2.2.2 MRG 'de görüntü oluşumu	18
2.2.3 MR sinyali ve k-uzayı.....	24
2.2.4 fMRG için kullanılan puls serileri.....	28
2.2.4.1 Gradyent yankı puls serisi.....	28
2.2.4.2 Yankı düzlemsel görüntüleme (Echo Planar Imaging, EPI).....	29
2.3 Kontrast	31
2.3.1 Proton ağırlıklı kontrast.....	31
2.3.2 T1 kontrastı.....	32
2.3.3 T2 ve T2*kontrastı	33
2.4 Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve Temelleri	35
2.4.1. Hemodinamik yanıt (BOLD).....	37
2.4.2 Deney tasarımı ve zaman serileri.....	41
2.4.2.1 Blok tasarımı.....	43
2.4.2.2 Durum ilişkili tasarım.....	43
2.4.2.3 Karma tasarım	44
2.5 Önışleme (Preprocessing)	44
2.5.1 Hareket düzeltmesi-hizalama (realignment)	45

2.5.2 Görüntüye bağdaştırma (coregister)	48
2.5.3 Bölümleme (segmentation)	50
2.5.4 Normalizasyon	51
2.5.5 Yumuşatma (smoothing)	52
2.6 Genel Lineer Model.....	54
2.7 Beta Parametrelerinin Tahmini.....	57
2.8 fMRG'de Kontrast ve İstatistiksel Parametrik Haritalama	59
3. MATERYAL ve YÖNTEM.....	62
3.1 fMRG Veri Analizinde Kullanılan GLM Yöntemi	65
3.2 fMRG Veri Analizinde Kullanılan Bayesian Yöntemi	66
3.2.1 Bayes testleri.....	69
4. ARAŞTIRMA BULGULARI.....	71
4.1 Verilerin Ön İşlemeye Uygun Formata Dönüştürülmesi	71
4.2 fMRG Verilerinin Önışlemeden Geçirilmesi	71
4.3 Verilerin Yeniden Hizalanması.....	71
4.4 Görüntüye Bağdaştırma (Coregistration).....	74
4.5 Beyin Bölgelerinin Bölümlemesi (Segmentation).....	75
4.6 Uzaysal Normalizasyon.....	76
4.7 Verilerin Yumuşatılması (Smoothing)	77
4.8 Sol EL Hareketi GLM (Klasik) Analiz Sonuçları	78
4.8.1 Model belirleme	78
4.8.2 Parametre tahmini	81
4.8.3 Kontrast belirleme ve aktivasyon haritaları.....	82
4.9 Sol El Hareketi Bayesian Analiz Sonuçları.....	91
4.10 Sağ EL Hareketi GLM (Klasik) Analiz Sonuçları	97
4.11 Sağ El Hareketi Bayesian Analiz Sonuçları.....	104
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	111
KAYNAKLAR.....	116
ÖZGEÇMİŞ	123

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ DİZİNİ

B	Dış manyetik alan
B_0	z-yönünde uygulanan dış manyetik alan
B_{RF}	RF alanı
β	Parametre
C	Kontrast
ε	GLM’de hata terimi
G	Gradyent
γ	Jiromanyetik oran
G_x	x Gradyenti
G_y	y Gradyenti
G_z	z Gradyenti
^1H	Hidrojen atomu
H_a	Alternatif Hipotez
Hb	Hemoglobin
HbO	Oksihemoglobin
H_2O	Su molekülü
H_0	Sıfır Hipotezi
H_1	Alternatif Hipotez
K	Kelvin
M	Net mıknatıslanma
MHz	Mega Hertz
π	pi (180 derece)
ρ	Proton yoğunluğu
σ^2	Varyans
T	Tesla
ω_0	Larmor frekansı
Y^T	Y’nin transpozu

Kısaltmalar

AFNI	Analysis of Functional NeuroImages
ANOVA	Analysis of Variance
AR	Autoregressive
BLUE	Best Linear Unbiased Estimator
BOLD	Blood Oxygen Level Dependent
BOS	Beyin-Omurilik Sıvısı
CBF	Cerebral Blood Flow
CMRglu	Cerebral Metabolic Rate of Glucose
CMRO ₂	Cerebral Metabolic Rate of Oxygen
DICOM	Digital Imaging and Communications in Medicine
EEG	Elektroensefalografi
EMK	Elektro Motor Kuvvet
EPI	Echo Planar Imaging

FDR	False Discovery Rate
fMRG	Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FOV	Field of View
FSL	fMRIB Software Library
FWE	Family Wise Error
FWHM	Full Width at Half Maximum
GLM	Genel Lineer Model
GM	Grey Matter
GRE	Gradyent Echo
Hdr	Header
HPF	High Pass Filter
HRF	Hemodynamic Response Function
ICA	Independent Component Analysis
ICBM	International Consortium of Brain Mapping
IID	Independent and Identically Distributed
LH	Left Hand
MCMC	Markov Chain Monte Carlo
MEG	Manyetoensefalografi
MI	Mutual Information
ML	Maximum Likelihood
MNI	Montreal Neurological Institute
MR	Manyetik Rezonans
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NIFTI	Neuroimaging Informatics Technology Initiative
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
PCA	Principal Component Analysis
PET	Positron Emission Tomography
PPMs	Posterior Probability Maps
ReML	Restricted Maximum Likelihood
RF	Radyo Frekansı
RH	Right Hand
ROI	Region of Interest
SIMEX	SIMulation EXtrapolation
SNR	Signal to Noise Ratio
SPM	Statistical Parametric Mapping
TE	Echo Time
TR	Repetition Time
UGL	Unweighted Graph Laplacian
VB	Variational Bayesian
WSPM	Wavelets Statistical Parametric Mapping
WM	White Matter

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 MR cihazının genel görünümü.....	13
Şekil 2.2 Manyetik alan içerisindeki çekirdekler	14
Şekil 2.3 a) RF bobini çeşitleri b) Baş bobini	16
Şekil 2.4 x, y ve z-gradyentli manyetik alanların uzaysal dağılımlarının şematik gösterimi	17
Şekil 2.5 Ana MR bileşeni çevresindeki 3 bobin.....	18
Şekil 2.6 Dilim seçmede istenen dilim içindeki spinlerin presesyon frekansı ile radyo frekansı (RF) uyarma pulsu	19
Şekil 2.7 Sinc biçiminde uygulanan puls	20
Şekil 2.8 Dilim seçiminin şematik gösterimi	21
Şekil 2.9 Faz kodlama gradyenti ve sıralar arasındaki faz değişimi a) RF uyarma pulsunun sonunda, enine mıknatıslanma her pikselde aynı faza (yön) sahiptir b) Faz kodlayan bir gradyent uygulandıktan sonra, enine mıknatıslanmanın fazı, faz kodlama gradyenti boyunca her konumdaki değişimi	22
Şekil 2.10 Bir B_0 manyetik alanına dik olarak uygulanan G_x gradyenti ve manyetik alandaki çizgisel değişim.....	23
Şekil 2.11 Gradyent yokluğunda ve gradyent uygulandığında elde edilen sinyal ve yansıması. a) gradyent olmadan, zaman sinyali b) Sinyalin frekans-alan spektrumu c) Elde edilen tek bir rezonans frekansı d) Gradyent uygulandığında e) Zaman-alan sinyali f) Elde edilen rezonans frekansı.....	23
Şekil 2.12 MR sinyali (FID).....	24
Şekil 2.13 Sayısal hale getirilip k-uzayında matris olarak depo edilen MR sinyali	25
Şekil 2.14 K-uzayı ve MR görüntüsü.....	26
Şekil 2.15 Spin yankı oluşturma	27
Şekil 2.16 Spin yankı puls serisi diyagramı	27
Şekil 2.17 Gradyent yankı puls serisi.....	29
Şekil 2.18 EPI puls serisi ve k uzayındaki veri kaydı	30
Şekil 2.19 k-uzayı ve EPI görüntüsü.....	30

Şekil 2.20 Proton ağırlıklı MR görüntüsü	32
Şekil 2.21 T1 ağırlıklı görüntü	33
Şekil 2.22 T2 ağırlıklı anatomik görüntü	34
Şekil 2.23 Geleneksel MR ve fonksiyonel MR görüntüleri	35
Şekil 2.24 Beynin farklı şekillerde dilimlenmesi	36
Şekil 2.25 Beynin dilimlere ayrılması ve görüntünün matris formu	36
Şekil 2.26 Beyin ve beynin 3 boyutlu hacim elemanlarına bölünmüş hali	37
Şekil 2.27 BOLD mekanizması ve damarlardaki kan akışı	38
Şekil 2.28 Kontrol (temel) durum ve aktivasyon durumunda T2*'a bağlı sinyal değişimi	40
Şekil 2.29 Nöronal uyarım sonunda oluşan BOLD sinyali	41
Şekil 2.30 İki durumdan oluşan deney tasarımı. Fonksiyonel MR görüntülerinde seçilen bir vokselden elde edilen sinyal değişimi	42
Şekil 2.31 Blok deney tasarımı	43
Şekil 2.32 Durum ilişkili deney tasarımı	43
Şekil 2.33 Karma deney tasarımı	44
Şekil 2.34 fMRG deneylerinde baş hareketini önlemek için kullanılan bir sistem	45
Şekil 2.35 a) Seçilen bir dikdörtgen içindeki beyinin kenarları dahil olmak üzere doku sınırlarında büyük yoğunluk geçişleri b) Kafa hareketinden önce vokselle yoğunlukları c) Kafanın sağa hareket etmesinden sonraki voksellerin konumu ve sinyal değerleri	46
Şekil 2.36 Hizalamada kullanılan öteleme ve dönme	46
Şekil 2.37 Hareket düzeltilmesi ile fMRG görüntülerinin yeniden hizalanması	47
Şekil 2.38 Görüntülerin hizalanması ve ortalama görüntü	48
Şekil 2.39 a) Fonksiyonel ve b) Anatomik görüntüler	49
Şekil 2.40 Bölümleme ile beyin bölgelerinin ayrılması	50
Şekil 2.41 Normalizasyonda kullanılan öteleme, dönme, yakınlaştırma, kırpma, doğrusal olmayan deformasyonlar vb. işlemler	51
Şekil 2.42 Talairach MNI atlası	52

Şekil 2.43 Gaussian kerneli.....	53
Şekil 2.44 GLM’de gözlemler ve kestirim eğrisi.....	55
Şekil 2.45 Deney tasarımı için GLM örneği	57
Şekil 2.46 $H_0: \mu = \mu_0$ hipotezi $H_a: \mu > \mu_0$ alternatif hipotezine karşı testi için red bölgesi.....	59
Şekil 2.47 Örnek β değerleri ve aktivasyon haritası.....	61
Şekil 3.1 7T MR tarayıcısı	62
Şekil 3.2 Blok deney tasarımı	63
Şekil 3.3 fMRG verilerinin ön işleme basamakları.....	64
Şekil 3.4 Örnek deney tasarımı ve iki ayrı vokselin uyarmaya bağlı olarak zaman serisi biçiminde elde edilen EPI BOLD tepkisi	65
Şekil 3.5 GLM’nin akış diyagramı.....	66
Şekil 4.1 fMRG deneyindeki sol el hareketi deneyi boyunca kafa hareketine ilişkin öteleme ve dönme düzeltme eğrileri.....	72
Şekil 4.2 fMRG deneyindeki sağ el hareketi deneyi boyunca kafa hareketine ilişkin öteleme ve dönme düzeltme eğrileri.....	73
Şekil 4.3 İki görüntünün iyi bir şekilde bağdaştırıldığı karşılıklı bilgi (MI) 2 boyutlu histogramı	74
Şekil 4.4 MR görüntülerinde yapılmış bölümlendirme sonuçları	76
Şekil 4.5 Verideki 20. görüntünün (1) hareket düzelmesi (2) normalize edilmiş hali (3).....	77
Şekil 4.6 3 mm’ lik yumuşatma sonrası 20. görüntü	78
Şekil 4.7 Deney onsetleri girilerek elde edilmiş tasarım matrisi	79
Şekil 4.8 “Box car” modelinin HRF ile konvolüsyonu	80
Şekil 4.9 a) Aktif regresör zaman serisi b) aktif regresörün bir frekans bölgesi grafiği c) varsayılan nöronal aktiviteyi hemodinamik aktiviteye dönüştürmek için kullanılan temel fonksiyon (hrf)	81
Şekil 4.10 Sol el hareketi ile aktif olan vokseller.....	83
Şekil 4.11 Aktivasyonun komşu 3 dilimde değişimi	84

Şekil 4.12 Seçilen x,y,z konumundaki voksel için gösterilen aktivasyona ait zaman serisi.....	85
Şekil 4.13 Seçilen aktif olmayan bir voksel için zaman serisi.....	90
Şekil 4.14 Bayesian analizi ile elde dilen istatistiksel haritalama.....	92
Şekil 4.15 Bayes çıkarımı sonucunda aktivasyonun seçilen dilimdeki vokselin bulunduğu dilim ve bu dilime komşu dilimler üzerinde gösterimi	93
Şekil 4.16 Bayesian analizi ile seçilen voksel için zaman serisi.....	96
Şekil 4.17 Deney onsetleri girilerek elde edilmiş tasarım matrisi	97
Şekil 4.18 Sağ el hareketine ait aktif regresörü için zamanserisi, yüksek geçiren filtre ve hrf.....	98
Şekil 4.19 Sağ el hareketi aktivasyon sonuçları.....	99
Şekil 4.20 Komşu dilimler üzerinde aktivasyon gösterimi	100
Şekil 4.21 Aktivasyona ait zaman serisi	101
Şekil 4.22 Bayesian analizi ile elde edilen sağ el verisi aktivasyon sonuçları.....	104
Şekil 4.23 Sağ el verisine ait aktivasyon sonuçlarının komşu dilimler üzerinde gösterimi	105
Şekil 4.24 Seçilen aktif voksel için zaman serisi	106
Şekil 5.1 Klasik metod ile elde edilen aktif voksele ait zaman serisi	113
Şekil 5.2 Bayesian metod ile elde edilen aktif voksele ait zaman serisi	113

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 4.1 Aktif voksellere ait klasik metod istatistik sonuçları	86
Çizelge 4.2 Bayesian analizine ait istatistikler	93
Çizelge 4.3 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait klasik metod istatistik sonuçları	101
Çizelge 4.4 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait istatistik sonuçları	106



1. GİRİŞ

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) hızlı görüntüleme tekniklerini kullanarak beynin işlevselliğini, beyin bölgeleri arasındaki bağlantısalılığı, karar alma mekanizmasının nasıl çalıştığı gibi konuları araştırır. Bir görev yaptırıldığı durumda beynin bu görevle ilgili hangi bölgelerinin göreve katıldığı (beyin bölgelerinin özelleşmesi) gibi konuların araştırılmasında elektroensefalografi (EEG), manyetoensefalografi (MEG), pozitron emisyon tomografi (PET) gibi kullanılan tekniklerden biridir. Bu teknikte klasik Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) tekniğinde kullanılan puls serilerinden farklı olarak hızlı görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır. Böylece yoğunlukla yapısal (anatomik) olarak incelenen beyin fMRG ile işlevsel olarak da incelenmeye başlanmıştır.

Farklı bölgeler arasındaki bağlantısalılığın anlaşılması için beyin, klasik MRG'ye göre çok daha hızlı görüntülenmeli (Tüm beyin ~ 2 s) ve bu görüntüler istatistiksel olarak incelemelidir. Ayrıca karmaşık bir yapıya sahip olan beyin işlevlerinin araştırılması farklı disiplinlerin bir arada çalışmasını gerektirmektedir. Bu alanlardan başlıcaları; tıp, mühendislik, temel bilimler (fizik, kimya, matematik), istatistik, dil bilim ve psikoloji vb. olarak sayılabilir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemede kullanılan puls serilerinin gelişmesi ile birlikte beyin araştırmalarında fMRG teknolojisinin yaygınlığı günden güne artmıştır. Deneyin görev kısmındaki sinyal, rahat (rest) durumundaki sinyal şiddetine göre yaklaşık % 1-3 civarında değişmektedir. fMRG'de uygulanan deney tasarımı kişiye bir görev yaptırılmakta ve bu esnada peş peşe hızlı bir şekilde MR görüntüleri alınmaktadır. Bu görüntülerdeki sinyal değişimleri istatistiksel olarak işlenip aktivasyon haritalarına dönüştürülmektedir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemede bir uyarana verilen tepki sonucunda herhangi bir vokseldeki (beyindeki 3 boyutlu hacim elemanı) sinyal değişimini ölçmek için çeşitli istatistiksel test yöntemleri kullanılır, böylece voksel ya da voksel gruplarının bu göreve katılıp katılmadığına karar verilir. Göreve katılma durumu *aktivasyon* olarak adlandırılır. Normal MR görüntüsü üzerine aktivasyon bilgisinin yerleştirilmesi ile elde edilen renkli haritalama işlemi de *istatistiksel parametrik haritalama* (SPM) olarak

isimlendirilir. Ölçülen sinyal değişiminin küçüklüğü, gürültü faktörü, donanımsal etkiler ve sinyalin zaman bağımlılığı gibi birçok etken bu değişimi ölçmede farklı istatistiksel yöntemlerin kullanılmasını zorunlu hale getirmiştir.

İstatistiksel parametrik haritalama yapmak için bir veya birden çok açıklayıcı değişkene göre değişen lineer modeller kullanılır. İstatistiksel parametrik haritalamada fMRG gürültüsünün karmaşık bağımlılığı uygulanacak test istatistiklerinin güvenilirliğini ve sağlamlığını önemli bir hale getirmiştir (Lindquist 2008). fMRG’de aktivasyonu daha sağlıklı belirleyebilmekteki temel sorunlardan biri test-yeniden test yöntemi ile kaydedilen zaman serilerinin zamana ve gürültüye bağlı karmaşık yapısıdır. Bundan dolayı fMRG verilerinin bazı önışlemlerden geçirilmesi ve değişik istatistiksel testler kullanılarak elde edilen istatistiksel parametrik haritaların karşılaştırılması bir zorunluluk haline gelmiştir.

Nöronların aktivitesini takiben aktivasyon görülen beyin bölgelerinde kandaki oksijenlenme seviyesi hızla değişir. fMRG görüntülerindeki sinyal şiddetinin değişimi doğrudan kandaki oksijenlenmeye bağlıdır. fMRG görüntülerinde kaydedilen bu değişimle aktif olan beyin bölgelerinin belirlenmesi sağlanır.

Bu tez çalışmasında görev olarak kişinin görsel bir uyarıya gösterdiği tepki incelenmiştir. Görsel uyaran olarak sağ ve sol yöne bakan oklar kullanılmış ve kişinin sağ ok gördüğünde sağ el tıklaması, sol ok gördüğünde sol el tıklaması istenmiştir. Deney, blok şeklinde 10 görev ve 10 dinlenim durumu olarak tasarlanmış, veriler 12 s boyunca sağa/sola bakan ok ve 12 s hastanın hiçbir şey yapmadığı dinlenim durumu olarak kaydedilmiştir (CMRR, University of Minnesota). Kişiden alınan veriler 7 T gücünde bir MRG sisteminde EPI (echo planar imaging) tekniği kullanılarak kaydedilmiştir.

Kaydedilen verilerden istatistiksel parametrik haritalama yapmak için *Genel Lineer Model* (GLM) yöntemi kullanılmıştır. GLM’de parametre tahmini için t-testi, f-testi, varyans analizi (ANOVA), korelasyon hesaplaması gibi test yöntemleri sıklıkla kullanılır. Ancak gerek uygulanan önışleme, gerekse uygulanan test yöntemi ve eşik değer seçimi bu yöntemin kullanılmasına bazı sınırlamalar getirir. GLM ile istatistiksel parametrik haritalama için doğru belirleyicilerin tahmini ve eşik değer seçimi aktivasyona karar verme açısından oldukça önemlidir. İstatistiksel parametrik haritalamada gelişmiş test istatistiklerinin kullanılması ve fMRG gürültüsünün karmaşık bağımlılığı, parametre

tainini zorlaştırır. Bunun için öncelikle veriler önişlemeden geçirilir böylece kafa hareketi ve fizyolojik etkilerden kaynaklanan gürültü etkileri en aza indirilir. Önişlemeden sonra veriler istatistiksel olarak analize hazır hale gelir. Daha sonra GLM kullanılarak parametre tayini ile istatistiksel parametrik haritalama yapılır.

Bu tez çalışmasında verilerin işlenmesi ve analiz edilmesiyle görevdeki uyaranın hangi beyin bölgelerinde bir aktiflenmeye neden olduğu araştırılmış ve bu göreve katılan beyin bölgeleri belirlenmiştir. Tezde zaman ve gürültü bağımlılığı olan verilerden elde edilen sonuçların tutarlılığının anlaşılması bakımından veriler ikinci bir istatistiksel analiz tekniği olan Bayesian yöntem ile de incelenmiş ve elde edilen sonuçlar GLM yönteminin sonuçları ile karşılaştırılmıştır.

Deneyssel uyaranın hangi bölgelerle ne kadar ilişkili olduğuna dair parametre tayinlerinin daha doğru yapılması ile ilgili literatürde önemli çalışmalar hızla artmaktadır. Bu çalışmada istatistiksel parametrik haritalama ile oluşturulan mevcut haritalamanın olası hatalarını en aza indirmek ve mevcut verilerle en uygun haritalamaya ulaşmak hedeflenmiştir. İstatistiksel parametrik haritalamaların karşılaştırılması zorunluluğu yönündeki çalışmaların artması yönündeki eğilim de bu kıyaslamanın gerekliliğini göstermektedir.

fMRG verilerinin istatistiksel analizinde ve parametre tahmininde kullanılan Klasik ve Bayesian yöntemlerin uygulanmasıyla elde edilen haritalama sonuçları bu tezin bulgular kısmında yer almıştır.

2. KURAMSAL TEMELLER ve KAYNAK ÖZETLERİ

2.1 Kaynak Özetleri

Beyin ile ilgili çalışmalar çoğunlukla beynin anatomik açıdan incelenmesi yönünde bir eğilim göstermekte iken günümüzde yapısal incelemenin yanı sıra beynin fonksiyonel olarak işlenmesine dair çalışmalar yaygınlaşmakta olup büyük önem arz etmektedir. Beynin fonksiyonel olarak incelenmesi gelişen görüntüleme tekniklerine bağlı olarak hızla gelişmiştir. Bu inceleme, sıklıkla kullanılan fMRG tekniği ile bir uyarana verilen tepki sonucunda herhangi bir vokseldeki sinyal değişiminin ölçülmesi ve analiz edilmesi şeklinde yapılmaktadır.

Uyarana verilen tepki sonucunda beyne giden kan miktarı ve kandaki oksijen seviyesi değişir. Bu değişim “*kan oksijen seviyesi bağımlılığı*” olarak tanımlanır ve literatürde “BOLD” (Blood Oxygen Level Dependent) sinyali olarak ifade edilir. Düşünsel aktivite sırasında beyne olan kan akışında bir artış olup, buna bağlı olarak da oksijen tüketimi artar ve kan damarlarında bir genişleme gözlemlenir (Ogawa vd. 1990, Uğurbil 1993). Bu değişimi ölçmek için geliştirilen fMRG yöntemi (Kwong vd. 1992), beyin fonksiyonlarını ve beyindeki bağlantısalılığı anlamak adına önemli bir teknik olarak kullanılmaktadır.

Bir vokselde (uyarı ve rahat durumuna göre) art arda elde edilen sinyal şiddet değerleri fMRG zaman serilerini oluşturur. fMRG’de aktivasyona, uygulanan aktivasyon modeli ile gözlemlenen fMRG voksel zaman serilerinin uyumuna bakılarak karar verilir. Bu, aktivitenin olmadığı sıfır hipotezinin reddedilip reddedilemeyeceğini test etmekle belirlenir. Bu test işlemi, model parametrelerinden hesaplanan test istatistiğinin bir eşiğe tabi tutulmasıyla gerçekleştirilir. Vokseller veya bölgeler arasındaki bağlantı ile fMRG zaman serileri arasındaki korelasyon, işlevsel bağlantı olarak adlandırılır (Friston 1994). Bu işlem genellikle büyük bir Genel Lineer Model (GLM) yaklaşımı ile yapılır (Worsley ve Friston 1995). Ardekani vd. (1998) yaptıkları çalışmada fMRG verilerinin karmaşık zaman bağımlılığı, istatistiksel analiz işlemlerinin farklı testlerle yapılması zorunluluğunu göstermişlerdir. Çünkü farklı istatistiksel testlerle elde edilen sonuçlarda küçük de olsa farklılıklar gözlemlenmiştir. İstatistiksel hipotez testinin önemini belirlemenin yaygın bir yolu, genellikle α ile gösterilen testin önem düzeyi veya I. Tip

hata oranını belirlemek ve bunu bir eşik olarak kullanmaktır. Bunun yanı sıra aktivasyonu doğru belirlemek amacıyla uygulanan başka bir işlem de test-yeniden test işlemidir. Test-yeniden test analizi, fMRG verisinin güvenilirliğini artırmak için kullanılmaktadır (Yetkin Z. vd. 1996, Rombouts vd. 1997). Noll vd. (1997) tarafından yapılan motor ve bilişsel temelli çalışmada test-yeniden test yöntemi kullanılmış yanlış-pozitif sınıflandırma olasılıkları karşılaştırılmış, oturum güvenilirliği bakımından hem motor hem de bilişsel aktivasyon paradigmaları için neredeyse aynı olduğu bulunmuştur. Ayrıca test yeniden test yönteminin güvenilirliğini test eden bazı istatistiksel yöntemler de fMRG verilerine uygulanmıştır. Bu yöntemlerden biri fMRG deneyinin çoğaltılmasını gerektirir, çoğaltmadan önceki ve sonraki sonuçlar birbiriyle karşılaştırılmış ve deney paradigmasının daha sonraki, çoğaltılmamış çalışmalara benzer sonuçlar verdiği gösterilmiştir (Genovese vd. 1997). Test-yeniden test yönteminin dezavantajı ise, bir deneğin (özellikle çocuğun) katlanması zor olan daha fazla tarama süresi gerektirmesidir. Dahası, tüm görüntüleme parametrelerinin özdeş olması ve deneğin her bir görev tekrarı esnasında benzer şekilde davranması beklenir.

İstatistiksel analiz ile beynin fMRG görüntülerindeki aktif bölgeleri saptamak için, genellikle t-testi, f-testi, ANOVA ve çapraz korelasyon gibi yöntemler kullanılmaktadır (Marchini and Ripley 2000). Maggiore vd. (2002) yaptığı çalışmada fMRG veri analizinde sıklıkla kullanılan “*istatistiksel parametrik haritalama*” (SPM99) programından elde edilen sonuçlar ile bazı ön işleme parametrelerinin sağlamlığını değerlendirmeyi amaçlayan iki Monte Carlo simülasyon sonuçlarını karşılaştırmıştır. Farklı parametre kombinasyonları kullanılarak parametrik ve parametrik olmayan uygulamalarla güçlü sonuçlar elde edilmiştir.

Aktif voksellerin belirlenmesinde eşik değer seçimi fMRG’de önemli konulardan biridir. Yapılan birçok çalışmada kullanılan hata oranının eşik belirleme yönteminin duyarlılığı üzerinde önemli bir etkisinin olduğu bilinmektedir. Anlamlılık değerinin (α) seçilmesinde uygulanan yöntemler parametrik haritalamada farklı sonuçlar vermektedir. α ’nın farklı seçimleri ile hata oranları kontrol edilebilmektedir (Logan and Rowe 2004).

BOLD sinyalinin zaman ve gürültü bağımlılığından dolayı fMRG verilerine çok çeşitli test istatistikleri uygulanmaktadır. fMRG’de kullanılan T2* MR görüntüleri, (BOLD sinyalindeki değişim) zayıf ve gürültülü bir kontrast sergiler. fMRG’deki veri, sinyalin

kayıt boyunca bir zaman serisi olarak ölçülmesiyle elde edilir. Dalgacık (wavelets) dönüşümü kullanılarak bu sinyal kaydının daha etkili bir şekilde yapılması amaçlanmıştır. Dalgacıklar uzayda veya zamanda lokalizasyon ile frekans bölgesinde lokalizasyon arasında bir denge sağlar. Benzer olarak 4 boyutlu zaman-mekansal dalgacık paketi ile yeniden örnekleme uygulaması, dinlenme durumu ve motor görevi fMRG veri kümelerinde anlamlı fonksiyonel bağlantıyı belirlemek için kullanılmıştır. Bu uygulama, frekans spektrumlarını bağımsız olarak yeniden örneklenebilen daha küçük alt bantlara parçalayan geleneksel dalgacık ayrıştırıcılarından daha karmaşık ve esnek bir analiz sunar (Van de Ville vd. 2006, Patel vd. 2006). fMRG veri analizi *bağımsız bileşen analizi* (ICA) kullanılarak yapılabilmektedir. Bu çalışmada kaynakların istatistiksel olarak bağımsız olduğu varsayımı yapılmıştır. fMRG sinyalini standart ICA modelinde kullanabilmek için, taranan her hacmin çift yönlü bir şekilde vektör forma dönüştürülmesi gerekir. Çünkü ICA, içindeki örneklerin sırası ile değil gözlemlerin istatistiği ile ilgilendiğinden ve hacimlerdeki vokseller serbestçe vektörler halinde düzenlenebilir. Yöntem sinyaldeki değişkenlik içeren bileşenleri güvenilir bir şekilde tanımlayabilir (Ylipaavalniemi ve Vigário 2007). fMRG verilerinin hem uzaysal ve zamansal karmaşıklığının çözülmesinde hem de küçük olan bu sinyal değişimin ölçülmesinde ve anlaşılmasında istatistiksel analiz hayati rol oynamaktadır (Lindquist 2008).

fMRG’de blok, durum ilişkili ve karma deney tasarımı şeklinde tasarlanan deney tasarımında deneye katılan kişilere bir görev yaptırılarak uyaran ve rahat durumu sonucunda beyin hızlı bir şekilde görüntülenmesi esastır ve böylece beyin fonksiyonları incelenir. Elde edilen fonksiyonel beyin görüntülerinin istatistiksel analizi için görüntülerin bir dizi önışlemeden geçirilmesi gerekmektedir (Huettel vd. 2008). fMRG, tüm beyindeki sinir aktivitesinin hemodinamik korelasyonlarını ölçen bir tekniktir. Her bir görüntüde seçilen voksel bazında uyaran ve rahat durumundaki sinyal değişimi incelenmektedir. fMRG’de kullanılan deney tasarımlarından biri olan durum ilişkili deney tasarımı istatistiki hedefleri etkili bir şekilde yerine getirirken, psikolojik kısıtlamaları ve özel gereksinimleri de dikkate alır. Deney tasarımı ile ilgili optimum bir programlama çalışması ile durum ilişkili tasarım için yeni bir uygulama sunulmuştur (Kao 2009).

Ön işleme istatistiksel parametrik haritalama olarak adlandırılan “Statistical Parametric Mapping8” (SPM8) programıyla yapılmıştır. Bu program University Collage London’da geliştirilmiş olup, açık erişimle fMRG ve buna benzer alanlarda (EEG, MEG,) çalışan bilim insanlarının kullanımına sunulmaktadır. Verinin istatistiksel olarak incelenmesinden önce uygulanan ön işleme adımları da parametrik haritalama sonuçlarını etkilemektedir. Örneğin uzaysal yumuşatmada (smoothing) uygun bir filtre boyutu seçmenin bir takım zorlukları bulunmaktadır. Grup fMRG veri analizinde, optimal bir uzaysal filtrenin, fonksiyonel olarak benzer anatomik bölgeleri doğru bir şekilde karıştıracak kadar büyük, ancak fonksiyonel olarak ayrı bölgeleri bulanıklaştırmayacak kadar küçük olması gerekir. Bu amaca yönelik çalışmada uygun uzaysal filtrelemenin araştırılması ve sonuçların karşılaştırılarak en uygun yumuşatmanın seçimi yapılmıştır (White vd. 2001, Wu vd. 2006). Mikl vd. (2008) tarafından yapılan çalışmada ön işleme adımlarından biri olan uzaysal yumuşatmanın fMRG aktivasyon sonuçları üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Bu çalışmada birçok parametreyi ve bunların uzaysal yumuşatmaya olan bağımlılığını değerlendirmiş, uzaysal yumuşatmanın grup analizi üzerindeki etkilerinin daha iyi anlaşılmasına katkıda bulunmaya çalışılmıştır.

fMRG verisindeki gürültünün kaynağı ve karakteristiği de analiz sonuçlarının güvenilirliği açısından bir diğer önemli konudur. Kay vd. (2013) fMRG verilerinin bir genel lineer model analizine gürültü regresörlerini girerek sinyal-gürültü oranını (SNR) geliştiren “GLMdenoise” olarak adlandırdıkları bir teknik geliştirmişlerdir. Burada gürültü regresörleri, deneysel paradigma ile ilgisi olmayan vokselleri belirlemeye uygun bir başlangıç modeli yapar. Bu teknikte, voksellerin zaman serileri üzerinde temel bileşenler analizini (PCA) gerçekleştirir. Sonuçlar en uygun temel bileşen sayısının seçilmesi ve çapraz doğrulama kullanılmasıyla elde edilmiştir. Bu teknik çoklu gürültü kaynakları için düzeltme potansiyeline sahiptir ayrıca gürültü regresörleri verilerden türetildiği için, gürültünün doğasına ilişkin asgari varsayımlara dayanmaktadır. Parametrik haritalama yapılırken parametre tahmininin doğru yapılmasını etkileyen faktörlerden biri de deney tasarımında kullanılan değerlerin optimum olarak belirlenebilmesidir. Bu amaçla yapılan bazı çalışmalarda uygulanan bilgisayar programları ile haritalamanın daha güvenilir yapılması amaçlanmıştır. Uygun sayıda kişi, kullanıcının belirlediği deneysel faktörler ve model parametreleri için en uygun tarama süresi hesaplanarak, istatistiksel verimliliğin en üst seviyeye çıkarılması amaçlanmıştır (

Maus and Breukelen 2014). fMRG’de parametre tahmininde kullanılan en küçük kareler yöntemi ve alternatif olarak geliştirilen “*SIMulation EXtrapolation*” (SIMEX) yöntemleri simüle edilmiş ve deneysel dinlenme durumu-fMRG verilerindeki performansı karşılaştırılmıştır. Bu çalışma, deneysel verileri kullanarak çıkarım doğruluğu için basit ama güçlü bir yöntem sağlamıştır (Yang vd. 2014). Behjat vd. (2015) yaptıkları çalışmada beyin haritalaması için grafik tabanlı bir çerçeve geliştirmişlerdir. Burada fMRG verileri için gelişmiş çoklu-çözünürlüklü uzaysal dönüşümü tanımlamak amacıyla spektral grafik dalgacık dönüşümünden yararlanılır. Bu çerçeve, istatistiksel parametrik haritalamanın geleneksel yaklaşıma alternatif olan ve özellikle grup düzeyinde analiz için geliştirilen dalgacık tabanlı SPM’yi (WSPM) genişletir. Klasik dalgacıklar kullanan SPM ve WSPM ile karşılaştırıldığında, önerilen yaklaşım üstün tip I hata kontrolü göstermiştir. Ayrıca gerçek verilerden elde edilen sonuçlar, daha yüksek bir algılama duyarlılığının yanı sıra beyin aktivitesi ile ilişkili örgüleri yakalama kabiliyetine de işaret etmektedir.

Zihinsel uyarının zaman içindeki etkisini modelleyen bir hemodinamik yanıt fonksiyonunu (HRF) tahmin etmek ve iki HRF’nin karşılaştırmasını incelemek için fMRG tasarımlarının seçimine rehberlik edecek genel bir teori geliştirilen çalışmada fMRG tasarımları arasında faydalı bir bağlantı sağlanmış, bazı iyi bilinen fMRG tasarımlarının istatistiki optimizasyonunu sağlayacak birkaç yeni fMRG tasarım sınıfı belirlenmiştir (Cheng ve Kao 2015).

fMRG veri analizinde çok çeşitli programlar kullanılmaktadır. AFNI, FSL, SPM en yaygın kullanılan (~%80) paket programlardır. Bu programlar ile genel olarak aynı analiz yapılır ancak temel kavramların nasıl tanımlandığı konusunda farklılıklar gösterirler ve ön işleme, modelleme adımlarında sayısız farklılığa sahiptirler. Veri analizinde kullanılan paket programların sonuçlar açısından güvenilirliği de test edilmelidir. Eklund vd. (2012) yaptıkları çalışma ile anlamlılık değerini dinlenme durumu verileri üzerinde test etmişler ve büyük oranda hata oranı (yanlış pozitif) tespit etmişlerdir. Benzer olarak yapılan bir çalışmada genel lineer modeldeki korelasyonlu kalıntılar (residuals) için standart düzeltme yöntemine etkili bir alternatif olabilecek “*blockwise permütasyon*” metodunu önermişlerdir. Bu metot altta yatan otokorelasyon modelinin belirli bir tanımını vermek zorunda kalmadan verilerin geçici korelasyon yapısını hesaplar. Bu permütasyon metodu

ile aktif voksellerin tespiti için *family wise error* (FWE) açısından hata oranının, en kritik şartlar altında bile yaklaşık olarak korunabileceği bulunmuştur (Adolf vd. 2014). Pauli vd. (2016) yaptıkları çalışmada analizler, farklı hemodinamik yanıt fonksiyonu (HRF) temel fonksiyonlarından, grup düzeyinde testlere kadar her analiz aşamasında her yazılım paketinde mevcut olan en yaygın seçenekleri göstermişler ve programlar arasındaki değişkenlikleri kıyaslama olanağı elde etmişlerdir. Çalışmada herhangi bir paket programın üstünlüğünden bahsedilmemiş ancak programların zayıf ve kuvvetli oldukları kısımlar belirtilmiştir. Bu çalışmada, sinirbilimde verilerin ortak kullanıma sunulmasının ve yaygın olarak kullanılan program sonuçlarının birbirleri ile karşılaştırılmasının önemi gösterilmiştir.

fMRG verilerinin karmaşık zaman bağımlılığı ve gürültü etkilerinden dolayı verilerin kaydedilmesi, ön işleme aşamasında uygulanan farklı seçimler, istatistiksel analiz yöntemlerinin çok çeşitli olmasına neden olmaktadır. Bu tez çalışmasında verilerin analizinde uygulanan Klasik ve Bayesian metodun karşılaştırılması yapılmıştır. Klasik metot sıklıkla kullanılsa da farklı istatistiksel yöntemlerle haritama sonuçlarının kıyaslanması son dönemde oldukça önem kazanmıştır. Bu çalışmada kullanılan Bayesian yöntemi de bu tekniklerden biridir. Frank vd. (1998) tarafından yapılan çalışmada tam bir Bayesian istatistik yaklaşımı, yani sadece nokta tahminlerinden ziyade sonraki olasılık dağılımına da bakılmıştır.

Modelin parametreleri ne kadar karmaşık olursa olsun bu metodoloji ile fMRG zaman serilerinde aktivasyon için uygun bir istatistiksel test elde etmek mümkündür. Veriler otomatik olarak oto korelasyon içerebilir ve birçok model birinci dereceden otoregresif (AR) gürültü içermektedir. Analiz, model altında anlamlı geçici bir korelasyona sahip pikselleri ayırmış ve sonsal (posterior) dağılımın bireysel piksellerde aktivasyonu sağlamak için nasıl kullanıldığı gösterilmiştir (Kershaw vd. 1999). Bayesian tahmini, parametreler hakkında bilgilendirici önseller (priors) gerektirir. Gauss varsayımlarına göre bu önceliklerin yoğunlukları beklenen değerleri ve kovaryansları ile belirtilebilir. Bayesçi çıkarımlar, klasik çıkarım ile karşılaşılan güçlüklerin çoğundan kaçınır ve beyinle ilgili yanıtları, ilgili olduğu etkiye doğrudan dayanan bir şekilde karakterize eder. Önsellerin tahmin prosedürüne dahil edilmesi, sağlam ve hızlı yakınsama sağlar ve ortaya çıkan koşullu yoğunluklar, Bayesian'nin modelin parametreleriyle ilgili çıkarımını sağlar

(Friston 2002a, 2002b). Sonsal olasılık haritaları (PPMs) bir aktivasyonun belirli bir eşiği aştığı olasılık görüntüleridir. Posterior olasılık haritaları, klasik çıkarımlar yapmak için kullanılan istatistiksel parametrik haritalara (SPM's) tamamlayıcı bir alternatiftir ancak Bayesçi çıkarımdaki kilit sorun, uygun önsellerin belirtilmesidir. Yapılan çalışmada bu problemin, bazı basit varsayımlar altında veriden önsellerin varyanslarının tahmin edildiği, ampirik Bayes kullanılarak çözülebildiği ifade edilmiştir. Daha sonra, Bayesian ve klasik çıkarım, aynı verilerde aynı etki için eşdeğer PPM'ler ve SPM testlerinde karşılaştırılmıştır (Friston ve Penny 2003). Penny vd. (2003, 2005, 2007)) yaptıkları çalışmada otoregresif (AR) hata süreçleri ile genel doğrusal modellerin kullanımına dayanan fMRG zaman serileri için bir Bayesian tahmin ve çıkarım prosedürünü tanımlamışlardır. Bunun için gerçek sonsal yoğunluğa faktörize bir yoğunluk ile yaklaşan "*Variational Bayesian*" (VB) çerçevesinden faydalanmışlardır. Bu VB yöntemi, hiperparametre tahminlerinin değişkenliğini çok az ek hesaplama çabası ile dikkate alma avantajına sahiptir bunun yanında AR işlem sırasının otomatik seçimine izin verir. Beyin aktivitesini değerlendirmek için veri analizi için önselleri seçmek Bayes yönteminde oldukça önemlidir. Çıkarımın doğruluğu isabetli bir önsel seçimine önemli ölçüde bağlıdır. Seçilen önsellerle verilerin histogramlarından oldukça hızlı bir şekilde gürültü genliği ve HRF genliği gibi hiperparametreler elde edilmiştir. Ayrıca genel aktivite hakkında iyi bir önsel tahmini, maksimum olabilirlikten yaklaşık 3 kat daha küçük bir hataya neden olduğu gösterilmiştir (Caticha 2004).

Klasik p değerine karşın, hipotezin doğru olup olmadığını test etmede Bayes faktörü direkt yoruma sahiptir. Sonsal olasılıklarının oranını elde etmek için, eldeki verinin iki hipoteze ait önsel olasılıkların oranlarıyla güncelleştirilmesidir. Ancak Bayes faktörü yokluk ve alternatif hipotezlere ilişkin model parametrelerine ait önsel yoğunluklara bağlıdır (Terzi vd. 2008). Takip eden çalışmada, regresyon katsayılarında uyarılmış cevapların uzaysal olduğu konusundaki önceki bilgileri içeren bir uzaysal önsel (Laplacian priors) kullanılmıştır. Kullanılan yöntem ile elde edilen katsayıların gerçek regresyon katsayılarına daha yakın olduğu gösterilmiş ve Laplacian önsellerin, daha yüksek hassasiyete sahip olduğu gösterilmiştir. Farklı önsellerin seçimiyle parametre tahminleri için elde edilen avantaj ve dezavantajlar da benzer çalışmalar ile gösterilmiştir. Ölçülen sinyalin karakteristiğinin incelenmesi ile ilgili FSL programında uygulanan Bayes'in, veri modellerini çıkarmak için bir çerçeve sağladığını gösterilmiştir. Bu yöntem

verilerden olasılıksal bilgi çıkarmayı ve çoklu modellerdeki bilginin olasılıksal olarak birleştirilmesine izin verir. Bayesian yaklaşımında, ilgili model parametrelerinin tam sonsal dağılımını tahmin etmenin avantajları belirtilmiştir (Woolrich vd. 2009, Woolrich 2012).

fMRG verilerinde kullanılan modeller, önışleme basamakları ve analiz yöntemleri çok çeşitlik gösterdiğinden dolayı bu yöntemlerin uygulanmasındaki incelikler ve birbiri ile kıyaslanması gerekliliği bilinmektedir. Penny vd. (2010) önerdikleri Bayes model ortalaması yöntemi ile model yapısının ilgilenilen özelliğin dışındaki yönleriyle ilgili belirsizliği giderdiği belirtilmiştir. Veriye uygulanan farklı iki tekniğinin çıkarımların doğruluğu açısından karşılaştırılması Bayesian model ortalaması ile yapılmıştır.

Sinirbilimde karar vermede yaygın eğilim bilişsel süreçlerin matematiksel modellerini kullanarak model tabanlı fMRG kullanımınıdır. Ancak önceki model tabanlı fMRG çalışmalarının çoğu, bireysel katılımcılar için güvenilir parametre tahminleri elde etme zorunluluğu nedeniyle bireysel farklılıkları göz ardı etmiştir. Yapılan çalışmada hiyerarşik Bayesian analizinde, gerçek parametreleri geri kazanmada geleneksel (bireysel veya grup düzeyinde) maksimum olasılık tahmininden daha iyi performans gösterdiği bir simülasyon çalışması kullanılmıştır. Sonuçlar, hiyerarşik Bayesian analizinin doğru bireysel ve grup parametre tahminlerini elde etmek için en iyi yöntem olduğunu göstermiştir (Ahn vd. 2011). Kalus vd. (2014) yaptıkları çalışmada önerdikleri Bayes aktivasyon saptama yaklaşımlarının bir akustik fMRG verilerine uygulamışlar ve performansının, Ising algoritması gibi mevcut aktivasyon saptama algoritmalarında ve klasik SPM'nin bugüne kadarki çalışmalarında olduğu gibi etkileyici ve daha iyi performans gösterdiğini ifade etmişlerdir. Bayes yaklaşımları, verilerde uzaysal ve zamansal korelasyonların esnek bir şekilde modellenmesine izin verdiği için uygulamalarda büyük bir potansiyele sahiptir.

Posterior çıkarım, standart *Markov Chain Monte Carlo* (MCMC) yöntemleri ile sıklıkla gerçekleştirilse de, verilerin boyutsallığı Bayesian metodolojilerinin pratik kullanımını sınırlayabilir. Bu amaçla hesaplama zamanını azaltmak için VB gibi alternatif posterior yaklaşım yöntemleri önerilmiş ve Bayes tekniğinin genişletilmesi ile birlikte diğer tekniklere kıyasla fMRG veri analizindeki başarısının artacağı ifade edilmiştir (Zhang vd. 2015). Magerkurth vd. (2015) yaptıkları çalışmada nörolojik planlama için bir Bayesian

uygulaması yapmışlardır. Burada bireyler arası BOLD yanıt farklılıklarını hesaba katan sonsal (posterior) olasılık haritaları için otomatik bir etki büyüklüğü eşik seçim yöntemi (iki klinik uzman tarafından eşiklenen frekans dağılımı sonuç haritalarına göre kalibre edilmiş) gerektiği ifade edilmiştir. Bayesian ve Frequentist analizlerinin karşılaştırıldığı çalışmada düşük sinyal-gürültü oranı 1.5 T tarayıcı verilerinde, Bayesian analizi, Frequentist analizine kıyasla gelişmiş beyin aktivasyon tespiti hassasiyeti sağlamıştır. MCMC yönteminin kullanıldığı bir başka çalışmada hem dilim hem de tüm beyinde aktivite katsayıları için bir 3D önseli kullanılmıştır. Bu yöntem klasik Bayes'e göre daha hızlı ve pratik bir yöntem olarak belirtilmiştir (Sidén vd. 2016). Görüntüleme verilerinin kendisinin uzaysal olarak yumuşatmaya dayanan standart yaklaşımlarla karşılaştırıldığında, Bayesian yaklaşımıyla uzaysal yumuşatma prosedürünün daha yüksek hassasiyete sahip çıkarımlar ile sonuçlandığı gösterilmiştir. Ayrıca çok değişkenli kontrastlar hakkında çıkarımlar yapmak için yeni bir PPM prosedürü açıklanmıştır (Penny 2016).

Bir diğer çalışmada, ilk kez artırılmış “*naïve Bayes*” sınıflandırıcısı, elle yazılmış rakamların kodunu çözmek için fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ölçümlerinin sınıflandırılmasında kullanılmıştır. Kod çözme-sınıflandırmada beyin bağlantı bilgisinin incelenmesinde bu sınıflandırmanın avantajlı olduğu görülmüştür (Yargholi ve Zadeh 2016). Literatürdeki yaygın yanlış pozitif bulguların sorunu psikoloji, biyoloji ve tıp gibi bilimsel alanlarda dikkat çekmektedir. Yanlış pozitifler, özellikle fMRG verilerinin analizi söz konusu olduğunda, bu alanda önemli bir endişe oluşturmaktadır. fMRG veri analizi sırasında çok fazla test edilen hipotez nedeniyle, yanlış pozitiflerin veya tip I hataların yüksek olabileceği iyi bilinmektedir. Sonuç olarak, yanlış pozitiflerin önlenmesi, sinirbilimciler arasında büyük ilgi çekmiştir ve çoklu karşılaştırma prosedürleri, sorunu gidermek için pratikte kullanılmıştır. Bu amaçla Bayesian 2. seviye analizi ile klasik 2. seviye analiz sonuçları kıyaslanmış ve Bayesian ikinci seviye analizinin, FWE çıkarımından daha hassas olduğu ifade edilmiştir. Bu sonuç, Bayesian çıkarımının yanlış pozitif oranlarını FWE çıkarımından daha iyi kontrol edebileceğini de göstermektedir (Han ve Park 2018).

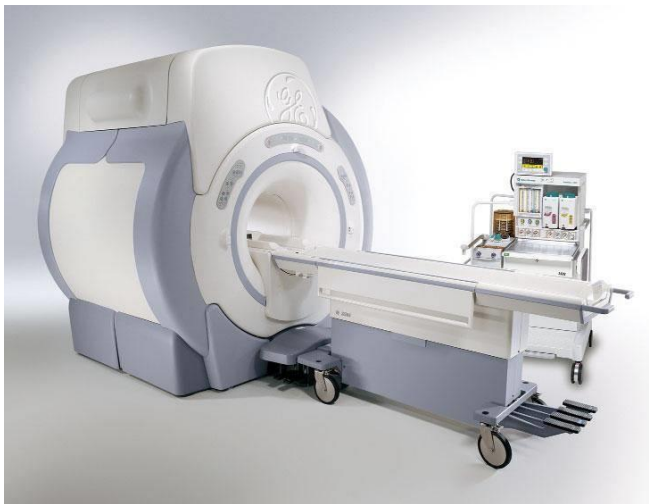
2.2 Kuramsal Temeller

2.2.1 MRG donanımı

Manyetik rezonans dışarıdan enerji verme yoluyla çekirdeğin spinini ters çevirme işlemidir. Bir proton, $1/2$ spinli ^1H atomunun çekirdeğidir. İnsan vücudunun yaklaşık %70'i sudan oluştuğu için dokulardaki en yaygın element hidrojendir, bu yüzden protonların varlığı tespit edilip belli bir uzaysal çözünürlükle gösterildiğinde, dokuyu “görebildiğimizi” söylemek doğru olur. MR görüntülerine bakıldığında görülenler aslında protonlardır. Dokudaki proton yoğunluğu görüntüdeki kontrastı oluşturan başlıca etkilere biridir. Protonların tespiti, onun “spin” olarak adlandırılan fiziksel bir özelliğine dayanır. Bir çekirdeğin spini pusula iğnesine benzetilebilir.

Temel olarak MRG donanımı magnet, radyo frekans bobinleri, gradyentler, bilgisayar sistemleri-konsol vb. bileşenlerden meydana gelmektedir.

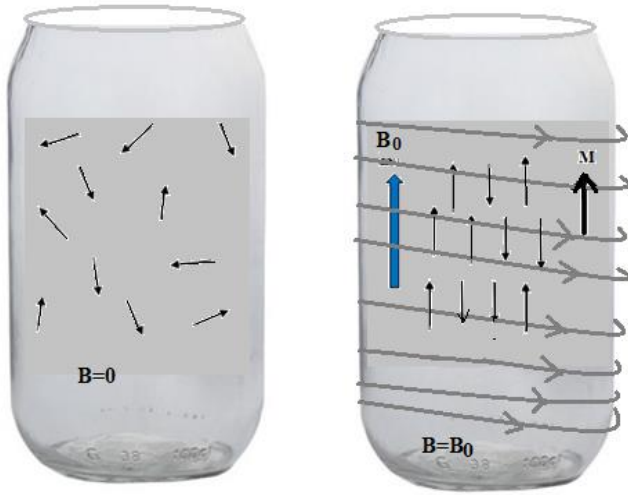
Magnet (Mıknatıs); manyetik rezonans tarayıcısında çekirdeklerin mıknatıslanmasını oluşturmak için oldukça kuvvetli bir manyetik alan üreten magnet kullanılır. Bu manyetik alan homojen ve sabit olmalıdır. Magnet, içerisinde sıvı Helyum sıcaklığında soğutulmuş süper iletken sarımlardan oluşan dev bir bobindir ve şekil 2.1’de görüldüğü gibi MR cihazının ana bileşenidir.



Şekil 2.1 MR cihazının genel görünümü

1.5 T ya da daha fazla manyetik alan üretebilen modern MRG tarayıcılarında, telleri mutlak sifıra yakın sıcaklıklara soğutulmuş süper iletken elektromıknatıslar kullanılır. Bu mıknatısın sağladığı manyetik alan ile çekirdek spinleri hizalanır.

Örnek olarak içerisinde su bulunan bir kap düşünülüğünde eğer bir dış manyetik alan yoksa (genellikle **B** olarak ifade edilir), spinlerin yönelimi farklı yönlerde olur ve kendi mıknatıslanma vektörlerinin katkıları iptal olur, bu nedenle net bir mıknatıslanma (**M**) olmaz. Bununla birlikte, bu kap bir dış manyetik alana (**B**) (örneğin, bir MR tarayıcısına) yerleştirilirse iki etki meydana gelir. Birincisi, spin yönleri hizalanır. Kuantum mekaniği yasalarına göre, bu hizalanma dış manyetik alana paralel ya da anti-paraleldir, denge durumunda paralel yönde olanların sayısı zıt olanlara göre çok az daha fazladır. Bu, **B**'ye paralel olan makroskopik bir **M** net mıknatıslanması ile sonuçlanır (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Manyetik alan içerisindeki çekirdekler (temsili)

İkinci etki ise çekirdekler *Larmor frekansı* olarak bilinen ω_0 frekansında manyetik alan vektörü etrafında salınım hareketi yaparlar. Bu hareketin ω_0 frekansı uygulanan manyetik alana,

$$\omega_0 = \gamma B_0 \quad (2.1)$$

denklemini ile bağlıdır. Burada γ jiromanyetik oran ve B_0 z-yönünde uygulanan dış manyetik alandır. Protonların (H atomu) Larmor frekansı 42.58 MHz/T'dir.

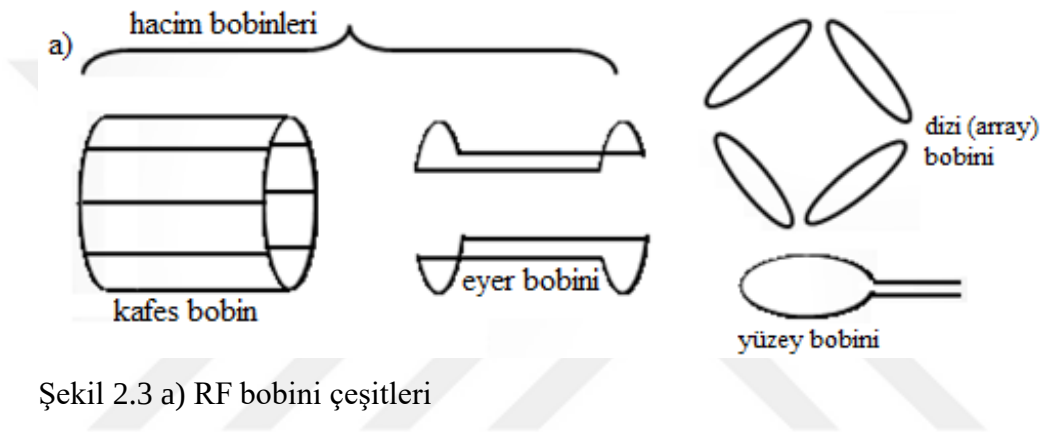
Genel olarak magnetin ürettiği manyetik alan için iki kriter vardır. Birincisi alan homojenliği, ikincisi alan gücüdür. Bu manyetik alanın hem konum hem de zaman boyunca aynı olmasını sağlamak, hangi MRG tarayıcısının kullanıldığına veya vücudun alana nasıl yerleştirildiğine bağlı olmadan, vücudun görüntülerini oluşturabilmek için gereklidir. Manyetik alan homojen değilse, vücudun belirli bir kısmından ölçülen sinyal, manyetik alanda bulunduğu yere bağlı olarak beklenmedik şekilde değişebilir. Modern mıknatıslar, istenen güçte homojen bir manyetik alan elde etmek için bilgisayarlar tarafından optimize edilmiş elektrik akımı kullanırlar. Çoğu MRG tarayıcılarında birden fazla soğutma işlemi (kriyojen) kullanılır. Sabit alanı oluşturmak için kullanılan bobin sarımları niyobyum-titanyum gibi metal alaşımlarından yapılır ve yaklaşık 12 K' de (-261°C) süper iletken hale geçecek şekilde sıvı Helyum içine daldırılarak soğutulur. MRG tarayıcılarında çoğunlukla süper iletken mıknatıslar kullanılmaktadır.

Radyo frekans (RF) Bobinleri; radyo frekans bobinleri, dokudaki protonları uyarmak için radyo frekansı (RF) pulsunu gönderen ve gelen sinyali algılayan bakır sargılardır. MRG için güçlü bir sabit manyetik alan gerekmekle birlikte, sabit alanın kendisi herhangi bir MR sinyali üretmez. MR sinyali üretebilmek için sabit manyetik alanla birlikte çekirdeğin rezonansına uygun frekanslar üreten bobinlerin de kullanılması gereklidir. MRG çalışmaları için ilgi çeken çoğu atom çekirdeği, elektromanyetik spektrumun radyo frekansı bölgesinde rezonans frekanslarına sahip olduğundan, bu bobinlere ayrıca RF bobinleri de denir. Sabit manyetik alanın aksine, radyo frekans alanları, görüntü alma işleminin küçük bölümlerinde açılır ve zamanın geri kalan kısmında kapalı kalır. Bir insan vücudunun güçlü bir manyetik alana yerleştirilmesinden sonra, vücuttaki atom çekirdeğinin (örneğin hidrojen) manyetik momentlerinin manyetik alanla aynı hızda olduğu bir denge durumuna ulaşılır.

Radyo frekans bobinleri daha sonra, bu denge durumunu bozacak şekilde, belirli bir frekansta (manyetik alanın kuvvetiyle belirlenir) rezonans oluşturan elektromanyetik dalgalar gönderir. Bu işleme manyetik rezonans görüntüleme *rezonans* adı verilir. Bu

işlem *uyarma* olarak da bilinir. Atom çekirdekleri uyarıldığında, radyo frekansı pulsunun enerjisini soğururlar. Radyo frekans pulsu sona erdiğinde, atom çekirdeği denge durumuna geri döner ve uyarma sırasında soğrulan enerjiyi serbest bırakır. Ortaya çıkan enerji salınımı, aynı RF bobinleri tarafından algılanır. Böylece elektromanyetik puls ile ham MR sinyali elde edilir.

Şekil 2.3 a)'da gösterildiği gibi radyo frekans bobinlerini düzenlemenin üç ana yolu vardır; yüzey bobinleri, hacim bobinleri, dizi bobinleri gibi. fMRG'de, radyo frekans bobinleri tipik olarak hemen başı içine alacak şekilde yerleştirilir (Şekil 2.3 b)).



Şekil 2.3 a) RF bobini çeşitleri

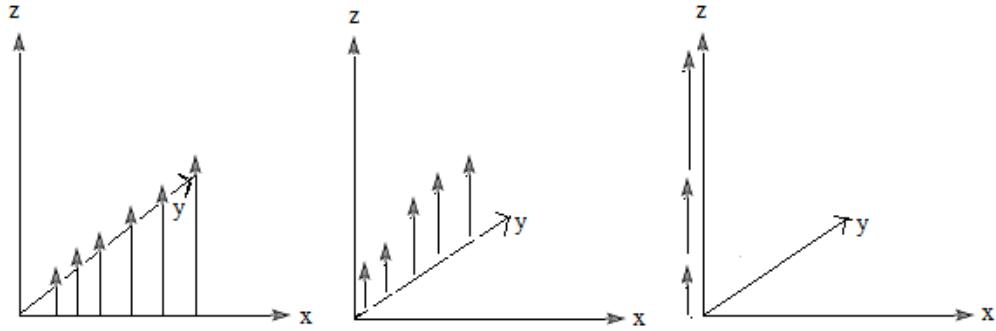


b) Baş bobini

Gradyent Bobinleri; MRG'nin asıl hedefi görüntü oluşturmaktır. Bir nesneyi güçlü bir sabit manyetik alana yerleştirerek ve radyo frekansı pulsu kullanarak atom çekirdeği uyarılır ve alıcı bobinlerde akım algılanır. MR sinyali olan bu akım uzaysal bilgiye sahip değildir ve bu nedenle tek başına bir görüntü oluşturmak için kullanılamaz.

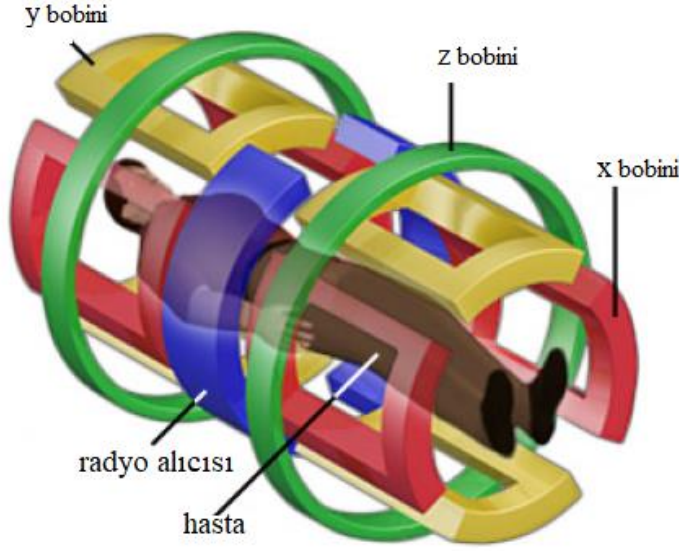
Görüntü oluşturmak için son bileşen güçlü sabit manyetik alanın üzerine bindirilen manyetik gradyent bobinleridir. Bir gradyent bobinin amacı, MR sinyalinin kontrollü bir şekilde uzaysal olarak bağımlı hale gelmesini sağlamaktır, böylece uzaydaki farklı konumlar zaman içinde ölçülen sinyale farklı şekilde katkıda bulunur. Radyo frekans bobinleri gibi, gradyent bobinleri de yalnızca görüntü elde edilirken kullanılır.

MRG’de, sabit manyetik alan daima tarayıcıya paralel olan uzunlamasına doğrultuda (genellikle z yönü olarak bilinir) yönlendirilir. x, y ve z- yönündeki gradyent manyetik alanlar, şekil 2.4’te gösterildiği gibi, sabit manyetik alanın gücünün 3 yönün her birinde nasıl değiştiğini gösterir. Manyetik alanın yönünün her zaman z doğrultusunda olduğunu hatırlamak önemlidir; gradyent alanlar sabit bir manyetik alanın gücünü belirli bir uzaysal konumda değiştirir ancak yönünü değiştirmez.



Şekil 2.4 x, y ve z gradyentli manyetik alanların uzaysal dağılımlarının şematik gösterimi

Gradyent bobinleri genellikle, uzaysal kodlamayı sağlamak için uyarma işleminden kısa bir süre sonra açılırlar. Uzaysal bilgilerin geri kazanılmasını mümkün olduğu kadar basit hale getirmek için, manyetik alanın şiddetini belirli yönlerde artacak veya azalacak şekilde değiştirmek için ayrı gradyent bobinleri kullanılır. Üç gradyent bobin tipik olarak sabit manyetik alana göre x, y, z boyunca yönlendirilir. Şekil 2.5’te gösterildiği gibi z ile temsil edilen yön ana alana paralel iken, x ve y, ana alana ve birbirine diktir (Anonymous 2019).



Şekil 2.5 Ana MR bileşeni çevresindeki 3 bobin

RF alanı ve gradyent alanı eklendiğinde manyetik alan denklem (2.2) ile ifade edilir;

$$\mathbf{B}(t) = (\mathbf{B}_0 + \mathbf{G}(t) \cdot \mathbf{r})\hat{\mathbf{z}} + \mathbf{B}_{RF}(t) \quad (2.2)$$

Net mıknatıslanma uzaysal bir çözünürlükle ölçülürse sonuç görüntü olarak gösterilebilir. Bu tam olarak MR görüntülemeye yapılan şeydir. Bu bölümde ölçüm için gerekli MR donanımı ana hatlarıyla açıklanmıştır.

2.2.2 MRG’de görüntü oluşumu

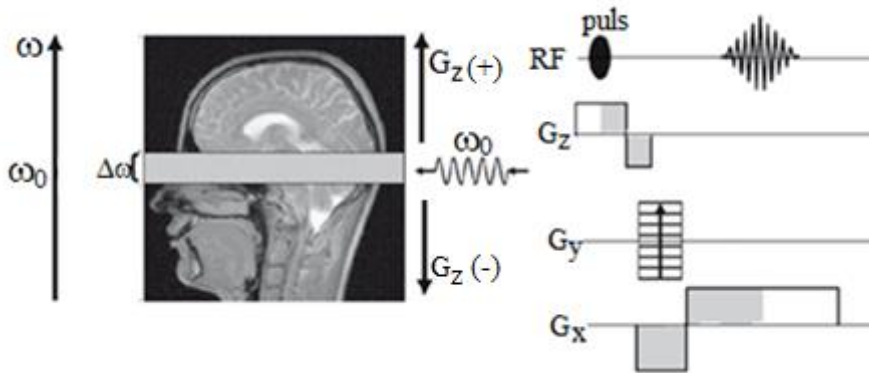
MRG bağlamında bir görüntünün sadece taranmakta olan nesnenin bir fotoğrafı olmadığını anlamak önemlidir. Görüntü, numune içindeki MR aktif çekirdeklerin yoğunluğu ve uyarıdan sonra denge durumuna gelmesi için geçen süreci baz alan bir haritadır. Dokuların karakteristik T1 ve T2 durulma süreçleri moleküler yapılarına bağlı olarak değişiklikler gösterir. Böylelikle her farklı doku farklı sinyal şiddeti ile MR görüntüsünde yer alır. MR sinyallerinden bir görüntü oluşturmak artık olağan görünebilir, ancak ilk NMR deneyi (1945) ile ilk MR görüntüsü (1972) arasında 25 yıldan fazla olan uzunca bir süre geçmiştir.

Bu bölümde, uzaysal bilgilerin MRG tarayıcıları tarafından nasıl kodlandığı ve görüntüye dönüştürüldüğü aşama aşama açıklanacaktır. Bu aşamalar arasında dilim uyarma, frekans kodlaması, faz kodlaması ve MRG verilerinin k-uzayında gösterimi bulunur.

MRG'de görüntü oluşumunun altında yatan temel kavram, Lauterbur (1973) tarafından tanıtılan manyetik gradyent veya uzaysal olarak değişen manyetik alan olup, bu kavram daha sonra Mansfield vd. (1976) tarafından MR görüntüsü oluşturmak için kullanılmıştır. Bir başka deyişle MR görüntülemeyi mümkün kılan temel yenilik, sabit manyetik alanla birlikte üst üste bindirilmiş gradyent (uzaysal olarak değişen) manyetik alanların kullanılmasıdır. Spinlerin presesyon frekansı manyetik alanın gücüyle orantılı olduğundan, gradyent manyetik alanlar, farklı uzaysal konumlardaki atom çekirdeklerinin farklı frekanslarda dönmesine neden olur.

MR görüntü oluşumu, genellikle sırayla meydana gelen aşamalar ile açıklanabilir. İlk olarak, görüntülenecek nesnenin iki boyutlu bir dilimini seçmek için *dilim seçimi* adı verilen bir işlem uygulanır. Daha sonra sırasıyla *faz ve frekans kodlaması* uygulanır ve elde edilen sinyal bu esnada kaydedilir.

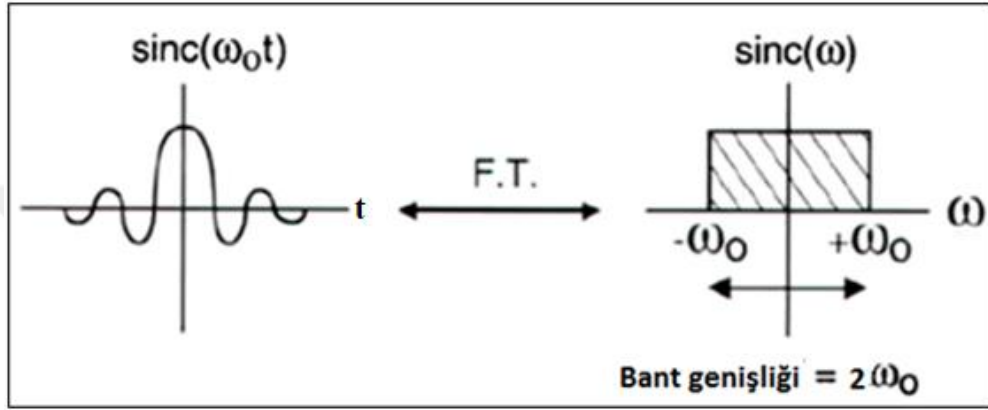
Dilim Seçme; z-yönünde bir manyetik alan gradyenti ile dilim seçici RF pulsunun birlikte uygulanması ile dilim seçme işlemi gerçekleştirilir. Çoğu yapısal MRG ve tüm fonksiyonel MRG, iki boyutlu dilimlerden üç boyutlu görüntülerin oluşturulmasını içerir. Direkt üç boyutlu görüntüleme bazı yapısal MRG'ler için kullanılır, ancak bu çok daha yavaş bir işlemdir ve bu nedenle beyin fonksiyonunun ölçümleri için uygun değildir. Bu nedenle, bir MR görüntüsünün üretilmesinde ortak bir ilk adım boyut küçültmedir. Bu dilim seçimi olarak adlandırılır.



Şekil 2.6 Dilim seçmede istenen dilim içindeki spinlerin presesyon frekansı ile radyo frekansı (RF) uyarma pulsu (Filippi 2009)

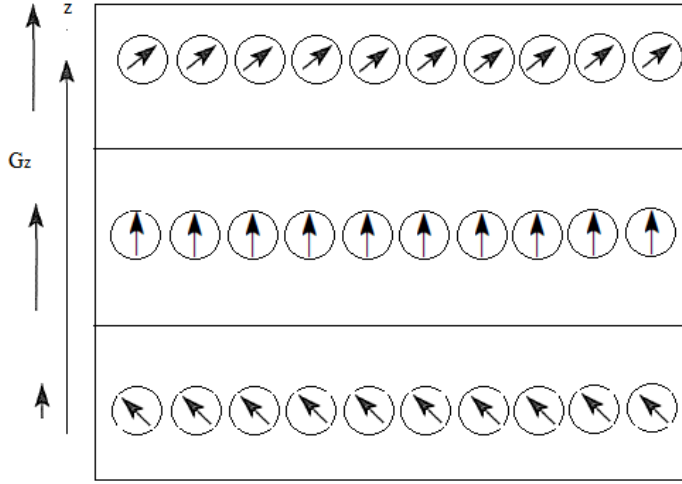
Bir uyarma pulsu ile alıcı bobinlerden kaydedilen MR sinyali, tüm atom çekirdeklerinden alınan sinyalleri içerir. Bu nedenle, herhangi bir belirli dilimin seçilmesi, sadece o dilimdeki spinlerin uyarılmasını gerektirir. Bu işlem z-yönü boyunca bir G_z gradyent

alanı ve uygun bir RF pulsunun birlikte uygulanması ile başılır. Uygulanan bu RF pulsu Şekil 2.7’de gösterildiği gibi “*sinc fonksiyonu*” biçimindedir. Şekil 2.8’de görüldüğü gibi merkezde gradyent etkisi sıfır olacak şekilde, merkezden yukarı gradyent etkisi artarken merkezden aşağıda gradyent etkisi azalır. Böylece uygun RF pulsu seçilerek istenilen dilimden sinyal alımı mümkün olur. Dilim seçme gradyenti sadece RF pulsu süresince çalıştırılır. Daha sonra, uyarma pulsunun kesilmesinin ardından seçilen dilimden elde edilen MR sinyali kaydedilir.



Şekil 2.7 Sinc biçiminde uygulanan puls

Gradyent sargı gücüne bağlı olarak RF pulsunun band genişliği ve kesit kalınlığı değiştirilebilir.



Şekil 2.8 Dilim seçiminin şematik gösterimi

Uyarmadan önce, ilgili atomik çekirdeğin presesyon frekanslarının o gradyent boyunca farklılık göstermesine neden olan (z yönü boyunca) uzaysal bir gradyent uygulanır.

Bir uzaysal gradyent (G) alanı, dilim yönü boyunca (örneğin, z yönü) açıldığında, manyetik alanın gücünde sürekli bir değişikliğe neden olur (Şekil 2.8). Bir dilim seçmek için, radyo frekansı bobininden (örneğin fMRG'deki kafa bobini) bir uyarma pulsu darbesi iletilir. z gradyent boyunca spinlerin rezonans frekansları,

$$\omega(z) = \gamma B_0 + \gamma G_z z \quad (2.3)$$

olarak verilir. Merkezde (z=0) frekans,

$$\omega = \gamma B_0 = \omega_0$$

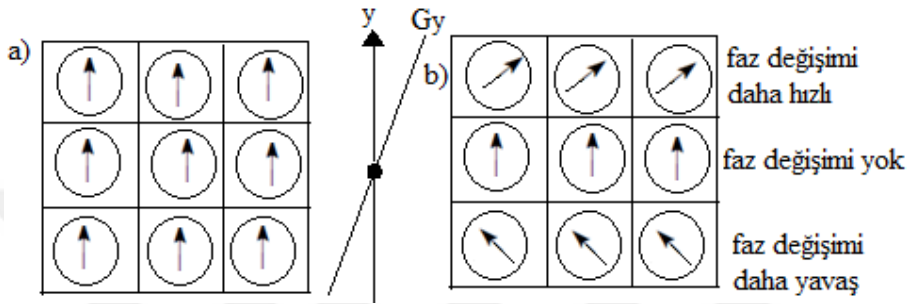
olur. Sabit, doğrusal bir gradyent varlığında Larmor çekirdeklerin frekansı uzaysal olarak bağımlı hale gelir ve denklem (2.3) ile ifade edilen dilim kalınlığı değişimi denklem (2.4) ile;

$$\Delta z = \Delta \omega(z) / \gamma G_z \quad (2.4)$$

biçiminde verilir.

Faz kodlama; faz kodlamanın arkasındaki fikir mıknatıslanma fazının doğrusal bir uzaysal değişimini oluşturmaktır. Faz kodlamasında kullanılan manyetik alan gradyentinin şiddeti her sinyal kaydı ile kademeli biçimde değiştirilmektedir. İlk sinyal kaydında (+) yönde maksimum güçte çalıştırılırken, son sinyal kaydında (-) yönde maksimum güçte çalıştırılır.

Kesit-belirleme ve frekans-kodlama gradyentleri ile kesit ve kesitin içindeki kolonlar birbirlerinden ayrılmış olur. Ancak, görüntü matris/voksellerden oluşmaktadır ve sinyalin hangi sıradan geldiği bilinmemektedir. Bu işlemi sağlamak için faz gradyenti uygulanır. Faz kodlama gradyenti, dilim üzerinde frekansları uzaysal olarak kontrol edecek şekilde dilim seçme ve frekans kodlama gradyentlerine dik olarak uygulanır. Faz kodlama genelde y doğrultusunda, frekans kodlaması ise x doğrultusunda yapılır. Faz kodlaması kabaca şekil 2.9’da gösterildiği gibi yapılmaktadır.

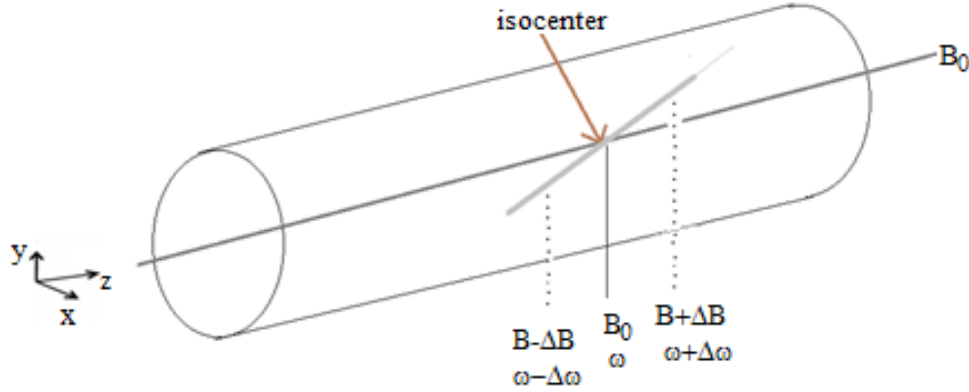


Şekil 2.9 Faz kodlama gradyenti ve sıralar arasındaki faz değişimi a) RF uyarma pulsunun sonunda, enine mıknatıslanma her pikselde aynı faza (yön) sahiptir b) Faz kodlayan bir gradyent uygulandıktan sonra, enine mıknatıslanmanın fazı, faz kodlama gradyenti boyunca her konumdaki değişimi

Faz-kodlama gradyentinin esas amacı, kesit içindeki sıralar arasında faz kayması (phase-shift) oluşturmaktır. Gradyent uygulamadan önce aynı fazda (in-phase) olan protonlar ana magnet gücünün homojen manyetik etkisi ile aynı frekansta salınım yapar. Faz-kodlama gradyenti kısa bir süre çalıştırılıp kapatıldığında, yine ana magnet etkisiyle aynı frekanslarda salınım gösterirler; ancak uygulanan faz-kodlama gradyentinin gücüne bağlı olmak üzere sıralar arasında faz kayması oluşmaktadır.

Frekans kodlama; MR’da görüntü oluşturmada dilim seçildikten sonra ikinci adım ise seçilen dilimin uzaysal bilgilerini belirlemektir. Bu amaçla faz kodlamadan sonra kesit-belirleme gradyentine dik eksen boyunca frekans-kodlama gradyenti uygulanmaktadır. Dilim seçiminden sonra uyarılan tüm spinler MR sinyaline katkıda bulunur. Sinyalin seçilen kesitin hangi noktasından geldiğini ve spinlerin bireysel katkılarını ölçmek için bir sonraki adım, farklı uzaysal konumlardaki dönüşlerin oluşmasına neden olan ek gradyentler uygulamaktır. Bu gradyent frekans kodlama ya da okuma (readout) gradyentidir. Frekans kodlama gradyenti, sinyalin alındığı anda çalıştırılır ve çalıştığı ekseninde (x eksen) manyetik alanın gücünü değiştirir. Şekil 2.10’da gösterildiği gibi

uygulanan bu gradyentle kesitin ortasından geçen hattın kenarlara doğru uzaklaştıkça manyetik alandaki değişimin etkisiyle presesyon frekanslarında artma ya da azalma olacaktır.

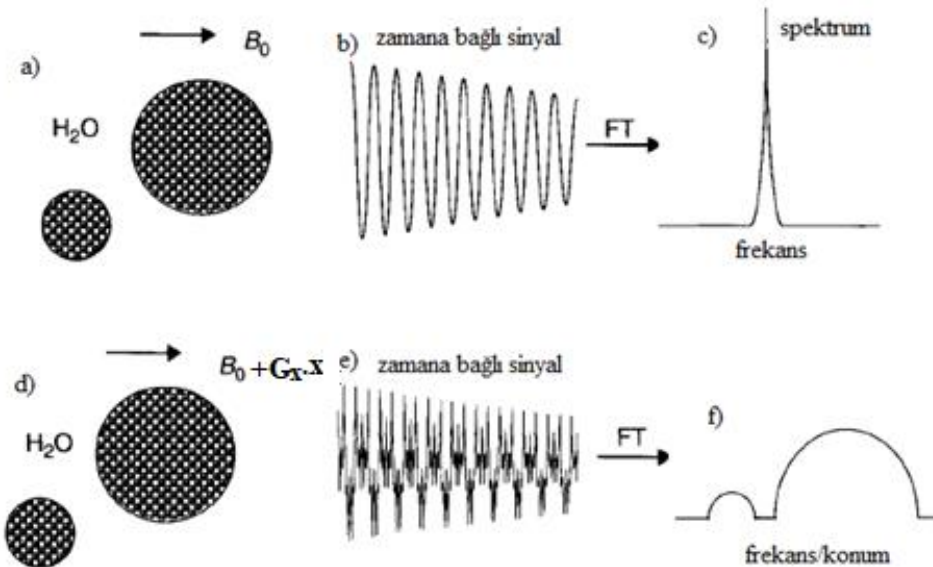


Şekil 2.10 Bir B_0 manyetik alanına dik olarak uygulanan G_x gradyenti ve manyetik alandaki çizgisel değişim

Frekans kodlama gradyenti x-yönünde uygulanan G_x ile yapılırken faz kodlama gradyenti y-yönünde uygulanan G_y ile yapılır. Spinlerin Larmor frekansı şekil 2.11’de gösterildiği gibi,

$$\omega(x) = \gamma(B_0 + G_x \cdot x) \quad (2.6)$$

biçiminde x gradyentine bağlı olarak değişir.



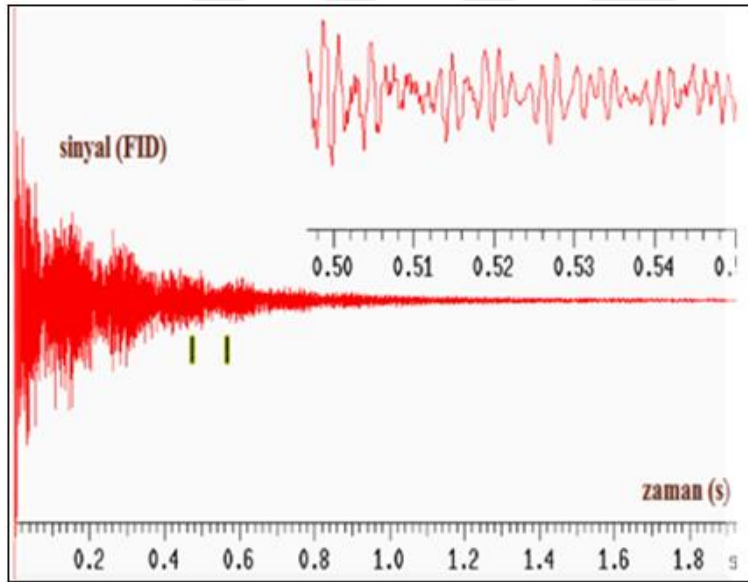
Şekil 2.11 Gradyent yokluğunda ve gradyent uygulandığında elde edilen sinyal ve yansıması a) gradyent olmadan, zaman sinyali b) Sinyalin frekans-alan spektrumu c) Elde edilen tek bir rezonans frekansı d) Gradyent uygulandığında e) Zaman-alan sinyali f) Elde edilen rezonans frekansı (Bernstein vd. 2004)

Spektrumdaki her bir frekans, gradyentin yönü boyunca konumsal bir yere karşılık gelir. Böylece, spektrum görüntülenen nesnenin bir iz düşümünü verir.

2.2.3 MR sinyali ve k-uzayı

MR sinyal kaydı xy- düzlemindeki enine mıknatıslanmanın alıcı bobinlerle alınması ile yapılır. Sinyal serbest indüksiyon bozunumundan kaynaklanır ve şekil 2.12’de gösterildiği gibi zamanla üstel olarak azalır.

B_0 manyetik alanının mikroskopik homojensizliği, yerel olarak farklı manyetik alan dağılımı oluşturur ve bu nedenle Larmor frekansında değişime neden olur. T2 durulması denilen bu süreçten dolayı enine mıknatıslanma zamanının bir fonksiyonu olarak azalacaktır. Dış manyetik alandan kaynaklanan homojensizliklerden dolayı mıknatıslanma T2 durulmasından da hızlı kaybolur. Bu durumda T2 yerine T2* durulması geçerlidir.



Şekil 2.12 MR sinyali (FID)

Denklem 2.7 ile verilen MR sinyaline kesitteki her bir pikselden katkı gelir.

$$S(t) = \iint \rho(x, y) e^{i\gamma G_x x t + i\gamma G_y y t} e^{-t/T2^*} dx dy \quad (2.7)$$

Burada k_x , k_y için sırasıyla,

$$k_x = -\gamma G_x t$$

$$k_y = -\gamma G_y \tau$$

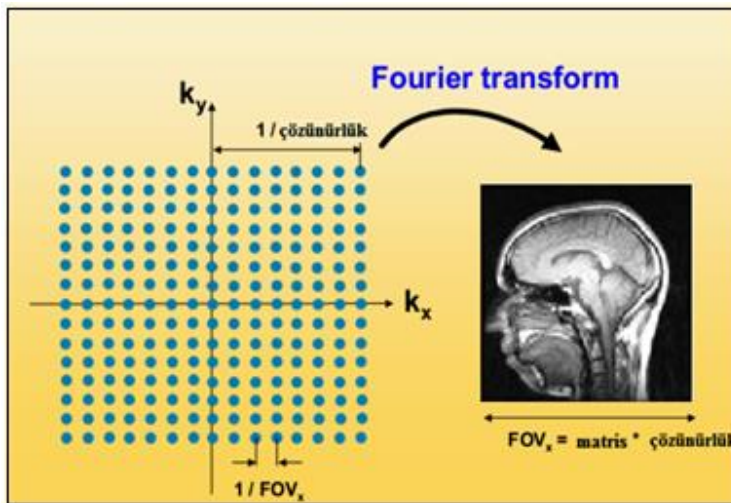
Dönüşümleri yapılırsa sinyal k-uzayında

$$S(k_x, k_y) = \iint \rho(x, y) e^{-ik_x x - ik_y y} e^{-t/T2^*} dx dy \quad (2.8)$$

olarak ifade edilir. k-uzayında toplanan sayısal veri ters Fourier dönüşümü ile görüntüye dönüştürülür.

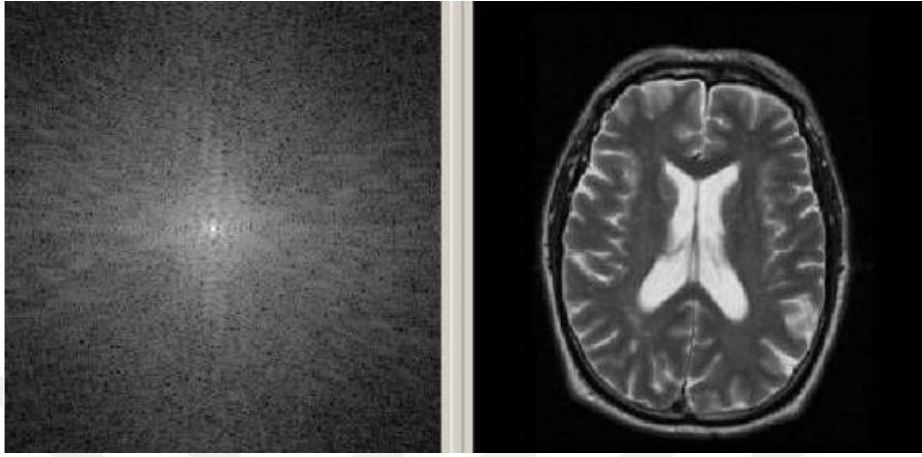
k uzayı, Fourier dönüşümü analizinden önceki görüntüyü temsil eden sayısallaştırılmış MR görüntüleme verilerinin grafik matrisidir. Şekil 2.13'te gösterildiği gibi bu matris k_x ve k_y koordinatlarından oluşur ve her sinyal kaydı k uzayında bir sıraya yerleştirilir (en üstte ilk sinyal kaydı, en alttaki sıraya ise son sinyal kaydı). k alanındaki tüm noktalar, bir MR görüntüsündeki tüm konumlardan veri içerir. k uzayının Fourier dönüşümü görüntüdür.

İlk sinyal sırasında faz-kodlama gradyenti (+) yönde maksimum güçte çalıştırılmakta; buna bağlı olarak elde edilen sinyal genliği çok düşük olmaktadır. Kademeli biçimde, gradyentin faz-kodlama gücü azaltılıp, sinyal kayıtları devam etmektedir. Ortadaki sinyal kaydında faz-kodlama gradyentinin gücü sıfır olduğundan dolayı elde edilen sinyalin genliği maksimum; son sinyal kaydında ise gradyentin gücü (-) yönde maksimum güçte çalıştırıldığından dolayı faz kayması belirgin ve sinyal genliği yine çok düşük olmaktadır.



Şekil 2.13 Sayısal hale getirilip k-uzayında matris olarak depo edilen MR sinyali

k-uzayında kaydedilen tüm sinyal ve elde edilen MR görüntüsü şekil 2.14'te verilmiştir. Görüntünün büyüklüğü görüş alanı olarak bilinen FOV ile verilir. Burada görüldüğü gibi k-uzayında toplanan sinyal merkezde daha parlak, kenarlarda daha sönüktür.

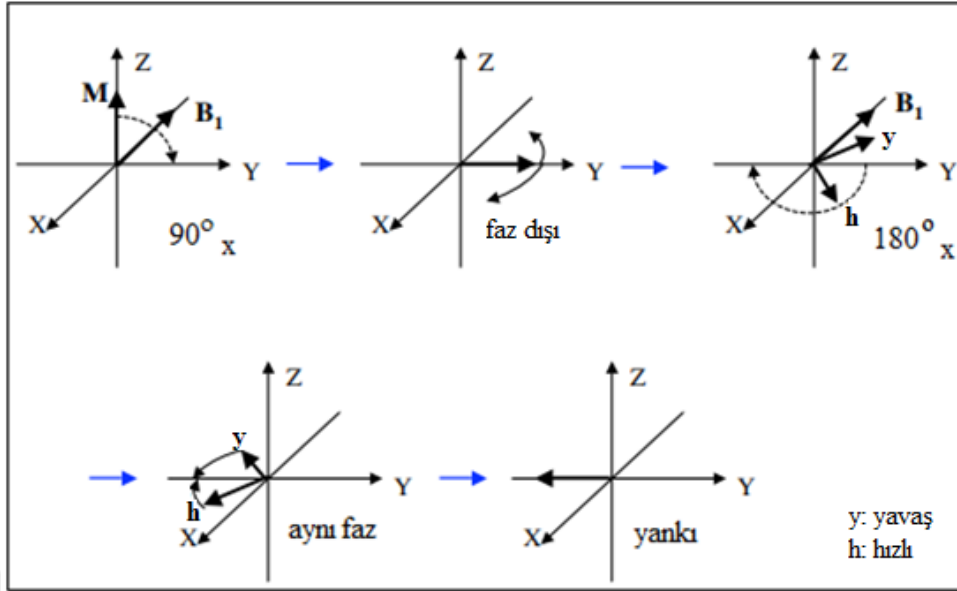


Şekil 2.14 K-uzayı ve MR görüntüsü

Dilim seçimi ve seçilen dilimin görüntüsünü oluşturmak için RF ve manyetik alan gradyentlerinden oluşan bir seri kullanılır. Görüntülenecek bölgenin içeriği ve karakteristik T1, T2 değerleri dikkate alınarak uygun puls serileri seçilir. Çok fazla sayıda olan bu serilerinden burada sadece fMRG için uygun olan puls serilerine yer verilecektir.

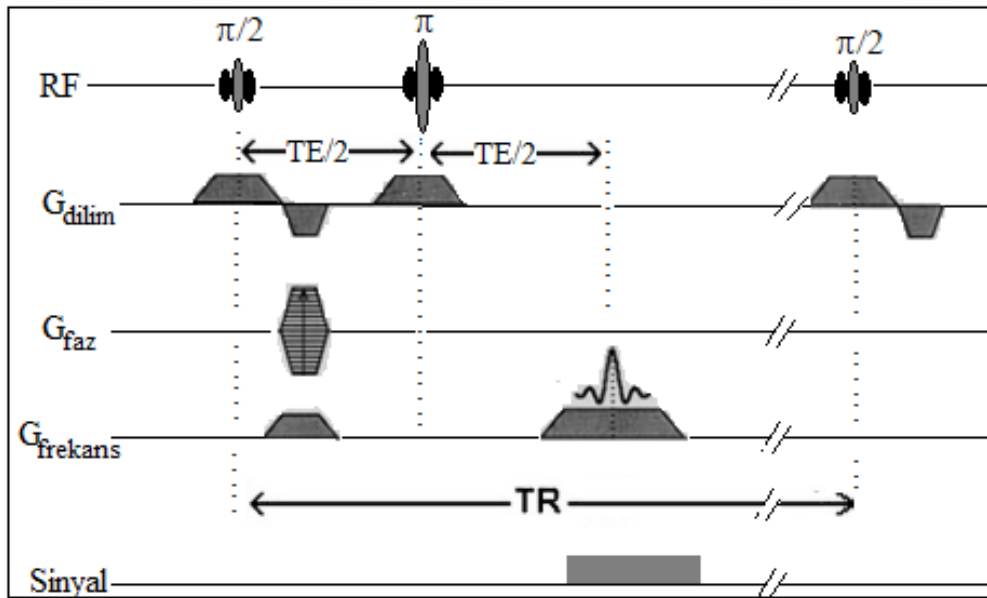
Spin-Yankı; spin-yankı serisi MRG'de en sık olarak kullanılan serilerdendir. Hahn (1950) tarafından geliştirilen bu seri 90 ve 180 derece RF pulslardan oluşmaktadır.

Spin yankı oluşturmak için şekil 2.15'te görüldüğü gibi bir 90° RF pulsu uygulanır. 90° RF pulsu sonrasında faz uyumu bozulmuş protonlara enine düzlemde bir 180° RF pulsu uygulanırsa protonların konumları ayna şeklinde tam ters döner. Hızlı dönenler bu ters dönüş nedeni ile geride kalırlar ancak belli bir süre sonra önlerine geçen yavaş protonları yakalayarak yeniden faz uyumunu sağlarlar. Bu faz dışı olan protonların 180° pulsundan sonra yeniden aynı fazlı hale gelmesi için geçen süre *yankı zamanı* (echo time) olarak bilinir ve TE ile ifade edilir.



Şekil 2.15 Spin yankı oluşturma

Uyarma pulsu (90° RF pulsu) ve ortaya çıkan yankı arasındaki zaman, yankı zamanı (TE) olarak adlandırılır ve bu dizi, her bir TR zaman aralığında (tekrar zamanı) tekrarlanır. Şekil 2.16’da gösterildiği gibi her bir tekrarda, k-uzayının bir satırı farklı bir faz kodlama ile doldurulur. k-uzayı doldurulana kadar yankı işlemi tekrarlanır.



Şekil 2.16 Spin yankı puls serisi diyagramı

2.2.4 fMRG için kullanılan puls serileri

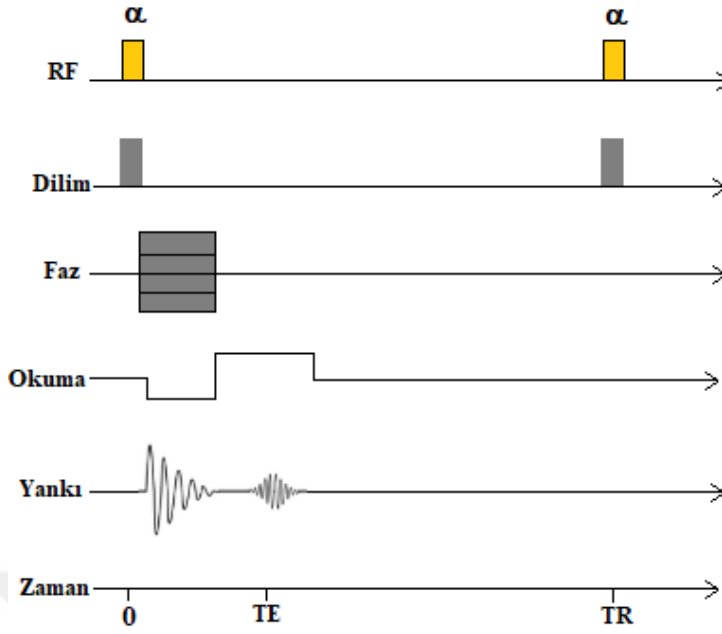
Beynin anatomik görüntüleri için kontrast, elde etme hızından daha önemlidir, çünkü boyut ve şekil gibi yapısal parametreler tek bir tarama seansı boyunca çok az değişiklik gösterir. Bununla birlikte, beyindeki işlevsel bağlantıları anlamak için görüntülerin ilgilenilen fizyolojik değişikliklerle paralel olarak çok hızlı bir şekilde alınması gerekir. Bunun için kısa sürede, çok sayıda görüntü elde edilebilecek hızlı puls serileri geliştirilmiştir; öyle ki günümüzde fMRG sistemleri milisaniyede 20 veya daha fazla görüntünün elde edilmesine izin vermektedir. Bu seriler kandaki oksijenlenme düzeyine bağlı T2* kontrastına duyarlıdır. fMRG’de sıklıkla kullanılan hızlı görüntüleme teknikleri gradyent yankı ve EPI puls serileridir.

2.2.4.1 Gradyent yankı puls serisi

Bir kesit görüntüsü elde etmek için incelenen dokudan çok sayıda sinyal elde etmek, yani puls serisini tekrar etmek gerekmektedir. Bu tekrarlanma arasında geçen süre TR zamanı olarak bilinir.

Gradyent yankı (gradyent echo, GRE) şekil 2.17’de gösterildiği gibi, frekans kodlama gradyenti tarafından birbirine zıt olacak şekilde iki kez uygulanarak üretilir. Tersten uygulamada spinler xy- düzlemine faz dışı olmaya zorlanır düz uygulandığında ise spinler hizalanır ve sinyal kaydı yapılır.

GRE’de çevirme açısı 90^0 den küçüktür. Düşük çevirme açıları kullanıldığı için, başlangıçta boyuna mıknatıslanmanın önemli bir kısmı zaten vardır. Sonuç olarak, boyuna mıknatıslanmanın tekrar oluşması için geçen süresi önemli ölçüde azalır ve GRE’de daha hızlı görüntü elde edilmesini sağlar.



Şekil 2.17 Gradyent yankı puls serisi

Bu teknik ile elde edilen sinyal denklem 2.9 ile verilir.

$$S = \rho(1 - e^{-TR/T_1})e^{-TE/T_2^*} \quad (2.9)$$

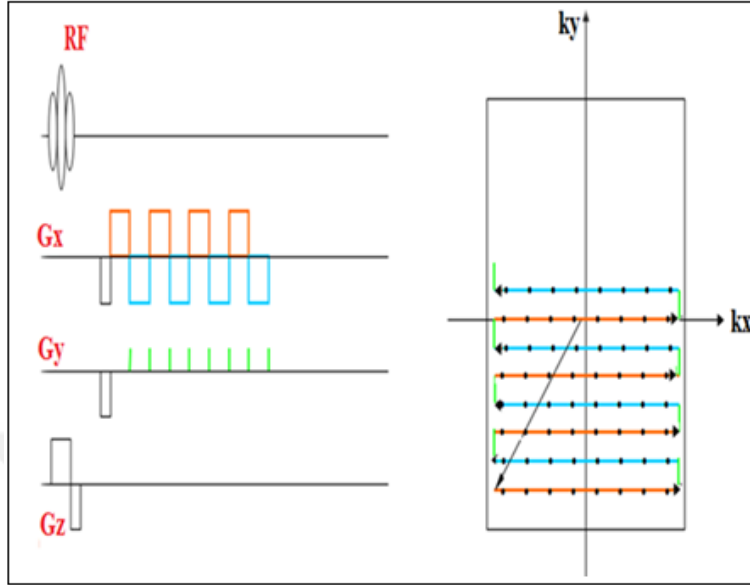
TR yani serilerin tekrarlanma süresi ve yankı süresi TE sinyalde T_2^* bağımlılığını açığa çıkaracak biçimde seçilir. Burada ρ proton yoğunluğudur.

2.2.4.2 Yankı düzlemsel görüntüleme (Echo Planar Imaging, EPI)

Görüntü elde etmenin geleneksel yöntemi, k-uzayını, satır satır doldurmaktır ve bu, orta çözünürlüklü bir görüntü için bile çok sayıda ayrı uyarma gerektiren bir yöntemdir. Mansfield ve Maudsley (1976), yankı-düzlemsel görüntüleme olarak bilinen ve k-uzayının tamamını, tek bir uyarıyı takiben hızlı gradyent değiştirme kullanarak dolduran yeni bir yöntem önermiştir. EPI, yalnızca birkaç on milisaniyede 2 boyutlu görüntüler üretme yeteneğine sahiptir (Amin vd. 2001). Bu nedenle, hızla değişen fizyolojik süreçleri takip etmek mümkün olur. EPI, veri alımını hızlandırmak için spin-yankı yerine gradyent yankı kullanır. Çünkü gradyent yankılar, spin yankılarından çok daha hızlı bir oranda üretilir.

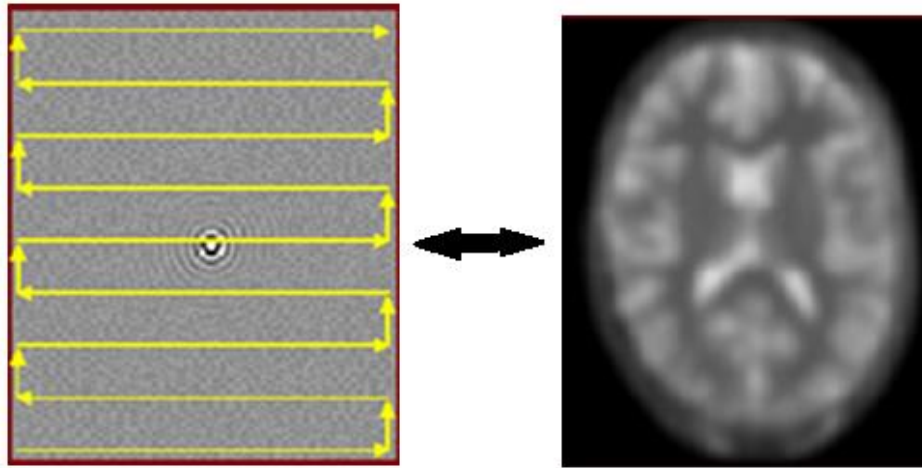
Bu yöntemde tek bir uyarıyla, gradyent hızlı açıp kapatılarak k-uzayı hızlı bir şekilde doldurulur. Şekil 2.18'de görüldüğü gibi k-uzayında yatayda ilerlemek için pozitif ve negatif G_x frekans kodlama gradyentleri, k alanını sırasıyla soldan sağa ve sağdan sola

kaydırır. Ardından düşey eksende ilerlemek için de G_y faz kodlama gradyenti uygulanır ve k_y eksenini boyunca kademeli bir ilerleme sağlar.



Şekil 2.18 EPI puls serisi ve k uzayındaki veri kaydı

Gradyent teknolojisinin gelişmesi EPI puls serisini fMRG’de en yaygın kullanılan hızlı görüntüleme tekniği yapmıştır. Şekil 2.19’da k-uzayı ve ters Fourier dönüşümü ile elde edilen bir hızlı EPI görüntüsü verilmiştir.



Şekil 2.19 k-uzayı ve EPI görüntüsü

2.3 Kontrast

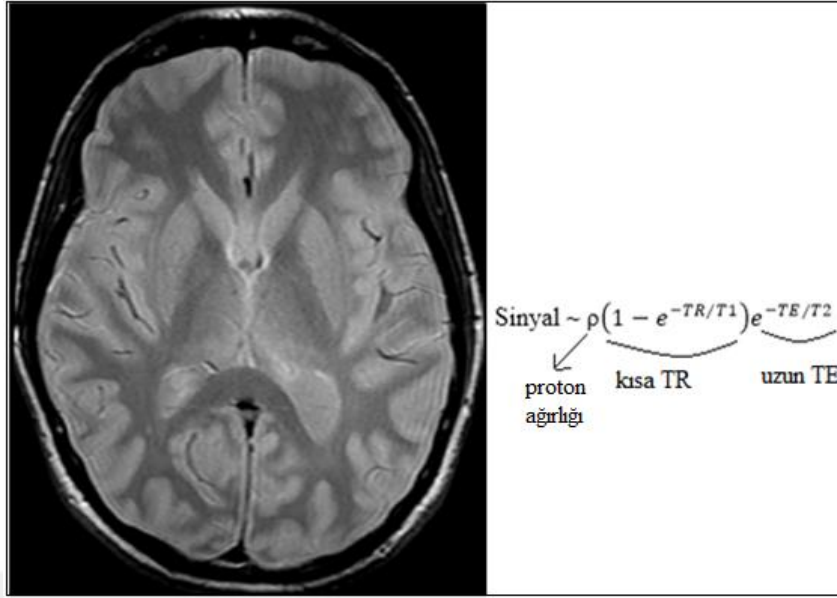
MR’da kontrast, görüntülerdeki koyu ve açık olarak gösterilen bölgelerdeki parlaklık farkıdır. Parlak bölgeler güçlü sinyali ifade ederken koyu bölgeler düşük sinyal değeri olarak bilinir. Gri bölgeler bu ikisi arasındaki sinyal şiddetini ifade eder.

Kontrast mekanizması durulma özelliklerine, spinlerin çevresine bağlı olarak çeşitlilik gösterir (T1, T2, T2*, proton yoğunluğu). Kontrast, biyolojik dokuların kendine özgü bu özelliklerinden kaynaklanmakla birlikte (endojen kontrast), vücuda eklenen yabancı maddelerin varlığından (ekzojen kontrast) da elde edilebilir. Kontrast ajanların kullanımı, klinik MRG’de yaygın bir uygulamadır.

Uyarma ve veri toplama arasındaki zaman aralığı TE ve art arda gelen uyarma darbeleri arasındaki zaman aralığı TR zamanları görüntü kontrastının T1, T2 veya proton ağırlıklı oluşunu belirleyen parametrelerdir. Denklem 2.9 ile verilen ifadede TR ve TE zamanlarının seçimi ile MR görüntüsünün kontrastı belirlenebilir.

2.3.1 Proton ağırlıklı kontrast

MR kontrastının en basit formlarından biri proton yoğunluklu görüntülemedir. Her bir vokselin net mıknatıslanması içeriğindeki proton yoğunluğuna bağlı olacaktır. Farklı doku tiplerinde farklı proton yoğunluğu olacağından proton yoğunluğuna bağlı bir kontrast oluşacaktır. Proton yoğunluğu kontrastını en üst düzeye çıkarmak için T1 ve T2 kontrastlarını en aza indiren puls serileri kullanılır. Denk. 2.9’dan anlaşılacağı gibi proton ağırlıklı görüntü elde etmek için uzun TE ve kısa TR zamanları kullanılmalıdır. Uzun TE ile T2 bağımlılığı kısa TR ile T1 bağımlılığı ortadan kaldırılır. Şekil 2.20’de bir proton ağırlıklı MR görüntüsü verilmiştir.



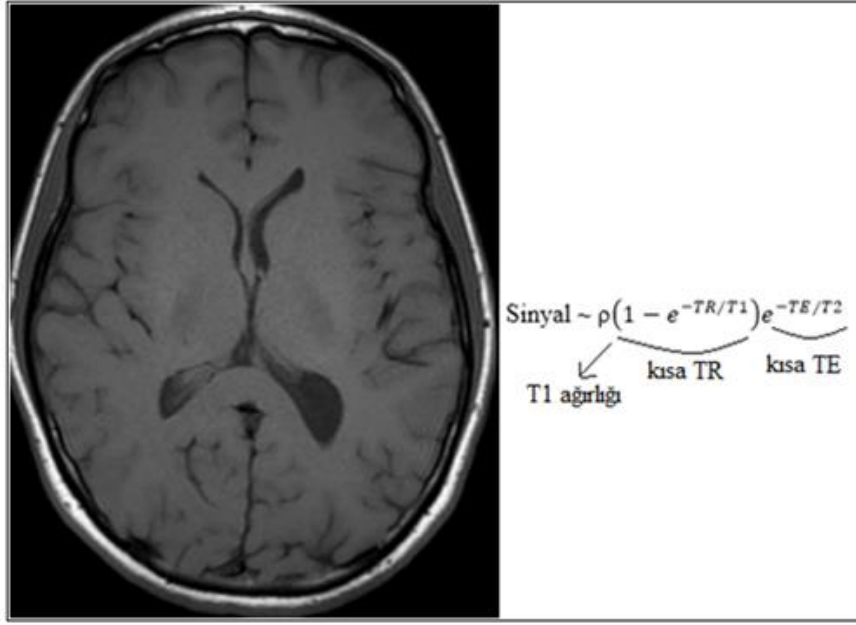
Şekil 2.20 Proton ağırlıklı MR görüntüsü

2.3.2 T1 kontrastı

Proton yoğunluklu görüntüler özellikle birbirine yakın proton yoğunluğuna sahip dokular için uygun olmayabilir. Buna bir alternatif, çekirdeğin kimyasal çevresine bağlı durulma özelliklerindeki farklılıklara dayanan diğer bir kontrast formu olan T1 kontrastıdır. Beynin anatomik görüntüleri için sıklıkla T1 ağırlıklı görüntüler kullanılır.

Şekil 2.21’de görüldüğü gibi T1 ağırlıklı görüntüde beyin omurilik sıvısı (BOS) koyu iken diğer bölgeler açık ve gri tondadır. TR zamanının seçimi T1 kontrastı için çok önemlidir.

$S = \rho(1 - e^{-TR/T1})e^{-TE/T2}$ olduğundan kısa TE ve kısa TR zamanları ile T1 ağırlıklı görüntüler elde edilir.

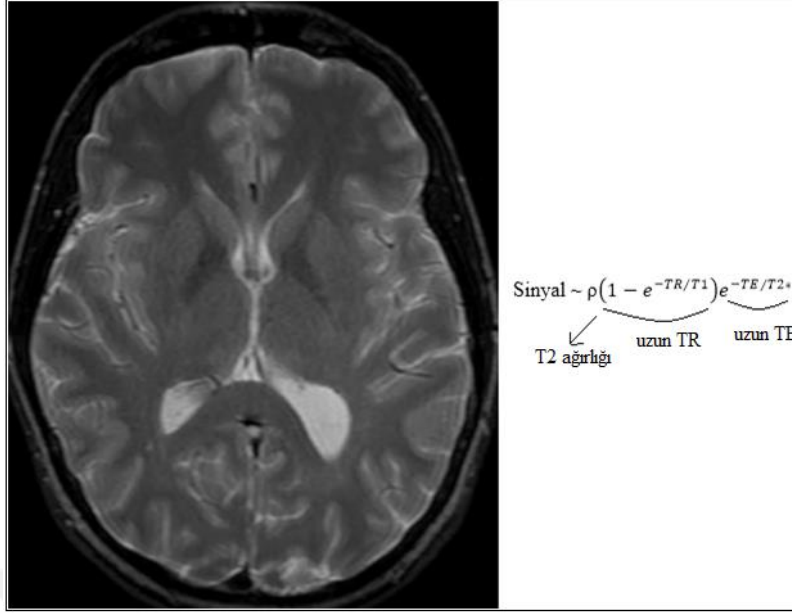


Şekil 2.21 T1 ağırlıklı görüntü

fMRG' de istatistiksel analiz sonucunda elde edilen aktivasyon haritaları genellikle T1 ağırlıklı MR görüntüsü üzerine bindirilir.

2.3.3 T2 ve T2* kontrastı

T2 süresi uyarmadan sonra, bir MR sinyalinin enine düzlemde bozunmasına ait karakteristik süreyi ifade eder. Enine bozunma, atomik ve moleküler seviyelerde rastgele etkileşimlerin sonucudur. Bu protonların üzerine komşu protonların oluşturduğu yerel manyetik alanlarla ilgilidir ve bu nedenle spin-spin bozunması olarak da adlandırılır. T2 kontrastlı görüntüler sıvıların uzun T2 zamanlarından dolayı, sıvı dolu bölgelerde maksimum sinyale sahiptir. T2 ağırlıklı görüntüler için sinyal, uyarma ve veri toplama arasındaki süreye veya yankı zamanına bağlıdır.



Şekil 2.22 T2 ağırlıklı anatomik görüntü

Uzun TE ve uzun TR zamanları ile T2 ağırlıklı görüntüler elde edilir. Şekil 2.22’de görüldüğü gibi T2 ve T2* ağırlıklı görüntülerde BOS parlak iken diğer bölgeler daha koyu görülür.

T2* durulması ise denklem 2.10 ile verildiği gibi T2 (spin-spin) durulması ve manyetik alan homojensizliği kombinasyonunun neden olduğu enine mıknatıslanmadaki bozunuma karşılık gelir.

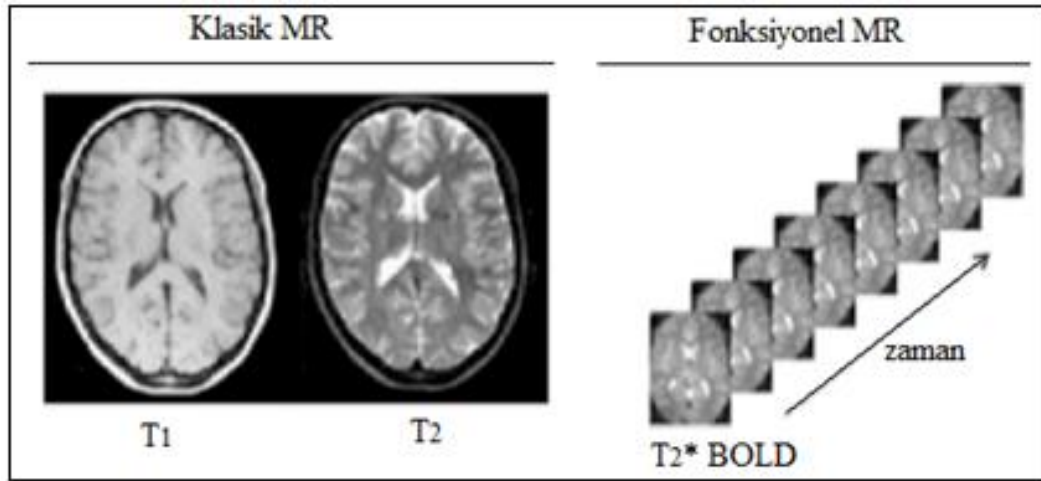
$$\frac{1}{T2^*} = \frac{1}{T2} + \frac{1}{T2'} \quad (2.10)$$

Bu homojensizlik ana manyetik alanın homojen olmayışından, çeşitli dokular veya materyaller arasındaki manyetik duyarlılık farklarından, kimyasal kaymadan ve uzaysal kodlama için uygulanan gradyentlerden kaynaklanabilmektedir (Chavhan vd. 2009). Ayrıca fMRG’nin temelini oluşturan kandaki oksijenlenme oranı da T2*’a etki etmektedir.

2.4 Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ve Temelleri

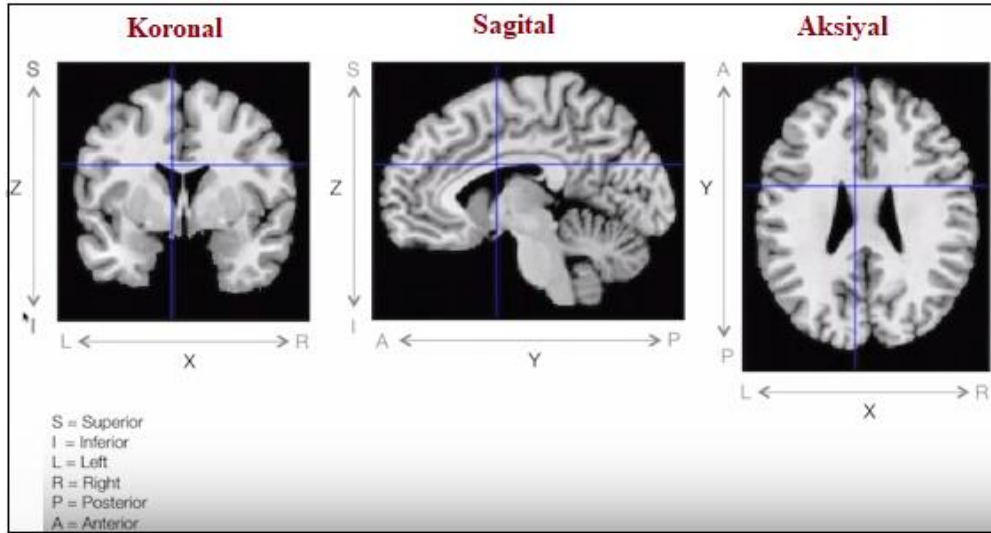
Fonksiyonel beyin görüntüleme, zihinsel süreçlerin beynin farklı bölgelerine, nasıl lokalize olduğunu, yani hangi alanların hangi işlemlerden sorumlu olduğunu gösteren bir harita oluşturmayı amaçlar. 1990'ların başından beri, fMRG'nin gelişimi, fMRG'ye olan ilgiyi artırmış, araştırma ve klinik uygulamalarda güçlü bir araç haline gelmiştir. Dokular arasındaki farklılıkları ölçen yapısal MRG'den farklı olarak, fMRG beyindeki değişen nöral aktivite kaynaklı sinyal değişikliklerini ölçer.

fMRG'de bir uyaran sonucunda beyindeki bu değişiminin ölçülmesi beynin hızlı bir şekilde görüntülenmesi ile mümkün olur. Şekil 2.23'te görüldüğü gibi kandaki oksijenlenmeye bağlı T2* bozunması ile şiddet olarak çok küçük değişim gösteren ardışık görüntüler anatomik görüntüler gibi yüksek çözünürlüklü değildir.



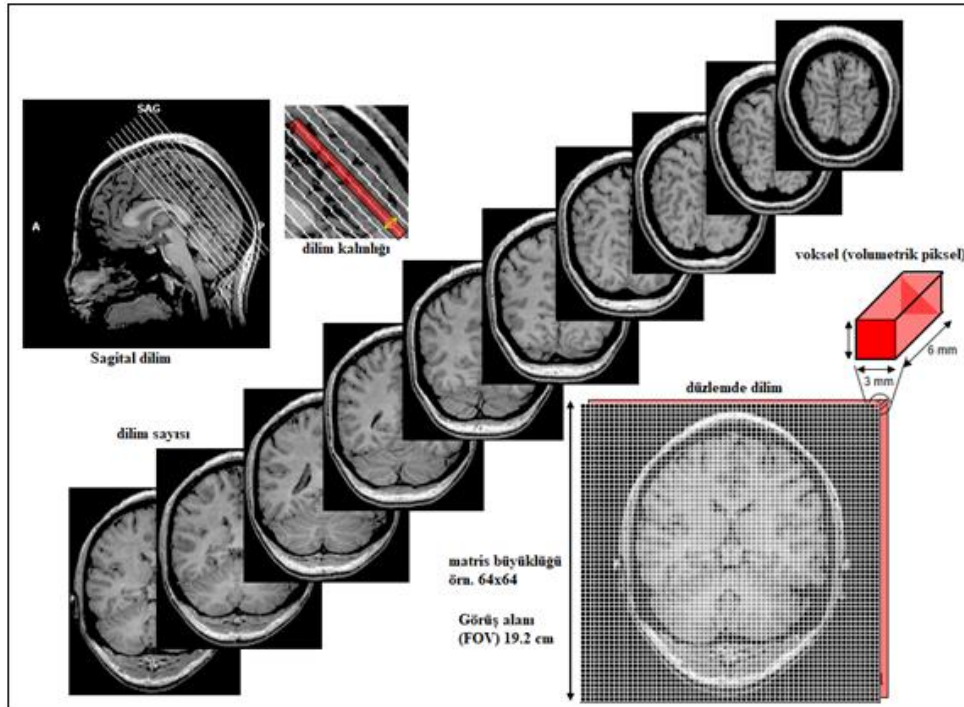
Şekil 2.23 Geleneksel MR ve fonksiyonel MR görüntüleri

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme kandaki oksijen seviyesi bağımlılığından (BOLD) yararlanır (Ogawa vd., 1990, Uğurbil vd. 1993, Uğurbil 2012). Uyaran karşısında beyindeki ilgili nöronlar daha fazla oksijen kullanır ve bu yüzden daha fazla kan ihtiyacı olur. Böylelikle beynin farklı bölgelerine olan kan akışında değişimler olur. Bu ise MR görüntülerinde az da olsa yerel olarak şiddet değişimine yol açar.



Şekil 2.24 Beynin farklı şekillerde dilimlenmesi

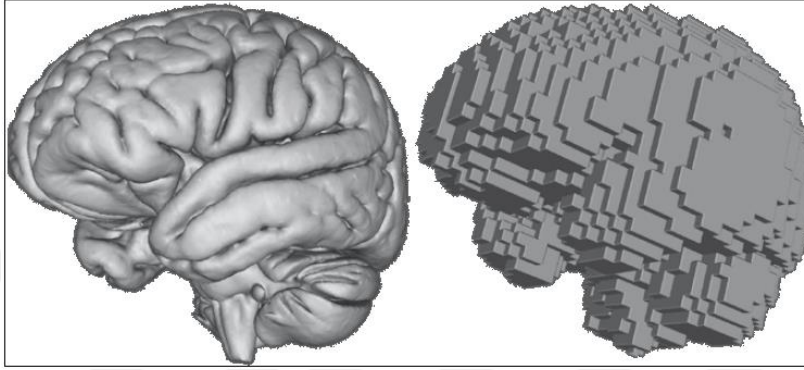
Geleneksel ve fonksiyonel görüntüleme yapılırken beyin dilimlere bölünür. Bu dilimleme şekil 2.24’te görüldüğü gibi sagittal, koronal ve aksiyal olmak üzere üç farklı şekilde veya oblik olarak bunların bir birleşimi biçiminde yapılabilir.



Şekil 2.25 Beynin dilimlere ayrılması ve görüntünün matris formu

Şekil 2.25'te oblik olarak yapılmış bir dilimleme ile ardışık fMRG görüntüleri gösterilmektedir. Dilim kalınlığı genelde 1-3 mm arasındadır ve dilimin boyutları en büyük dilimde kafayı tamamen içine alacak şekilde seçilir.

Beyin görüntüsü şekil 2.26'da görüldüğü gibi görüntü elamanı olan voksellerden oluşur. Matris büyüklüğüne bağlı olarak görüntüde çok fazla sayıda vokselle bulunur.



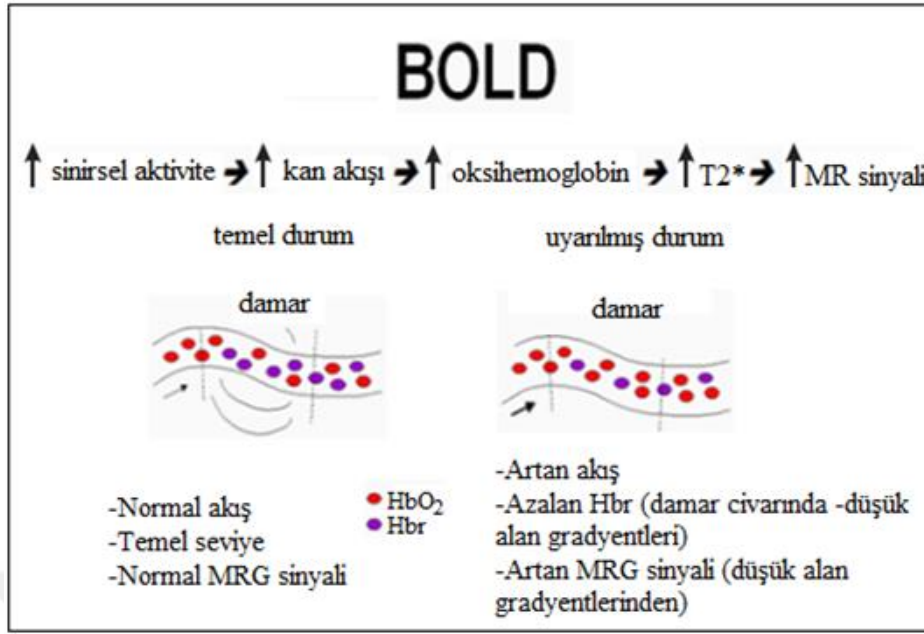
Şekil 2.26 Beyin ve beynin 3 boyutlu hacim elemanlarına bölünmüş hali

2.4.1 Hemodinamik yanıt (BOLD)

fMRG, nöronal aktivite ile ilişkili fizyolojik değişikliklerden yararlanır. Ogawa vd. (1990) yaptıkları deney ile kandaki oksijenlenme oranındaki değişimin, kan damarlarının $T2^*$ ağırlıklı görüntülerde görünürlüğüne etkilediğini keşfetmişlerdir. Bu bilginin fMRG'de kullanılması beyin görüntülemeye çığır açmıştır.

Nöronların bilgi işlem aktivitesi metabolik gereksinimlerini artırır. Vasküler sistem, bu gereksinimleri karşılamak için gerekli olan enerjiyi glikoz ve kandaki hemoglobin molekülüne bağlı oksijenden sağlar. Kanlanma, yani kan akışı süreciyle hemoglobin içindeki oksijen aktive olacak nöronların kullanımına sunulur. MRG'nin bu fizyolojik metabolizma değişimlerine duyarlı olması gerekir.

Bölgesel serebral kan akışının (CBF) nöronal aktiviteyi yansıtabileceği fikri, Roy ve Sherrington (1890) tarafından yapılan deneylerle başlamıştır. Sinir aktivitesi oksijen kullanır ve vasküler sistem buna lokal beyin bölgelerine daha fazla oksijenli kan temin ederek cevap verir. Şekil 2.27'de gösterildiği gibi artan kan akışı ile birlikte deoksihemoglobin azalırken damarlarda da bir genişleme söz konusudur.



Şekil 2.27 BOLD mekanizması ve damarlardaki kan akışı

Araştırmalar metabolik talep artışı olmadığı durumda kan akışı ile deoksijenli hemoglobinin esasen venöz sistemden temizlendiğini ve sadece BOLD sinyalini azaltmayan oksijenli hemoglobin bıraktığını ortaya koymuştur. Ancak nöral aktivite arttığında, oksijen tüketiminin de artacağı tahmin edilebilir, bu da Ogawa ve meslektaşlarının ilk başta önerdiği gibi aktivite başlangıcında daha fazla deoksi olmuş hemoglobine ve daha koyu bir MR görüntüsüne yol açar.

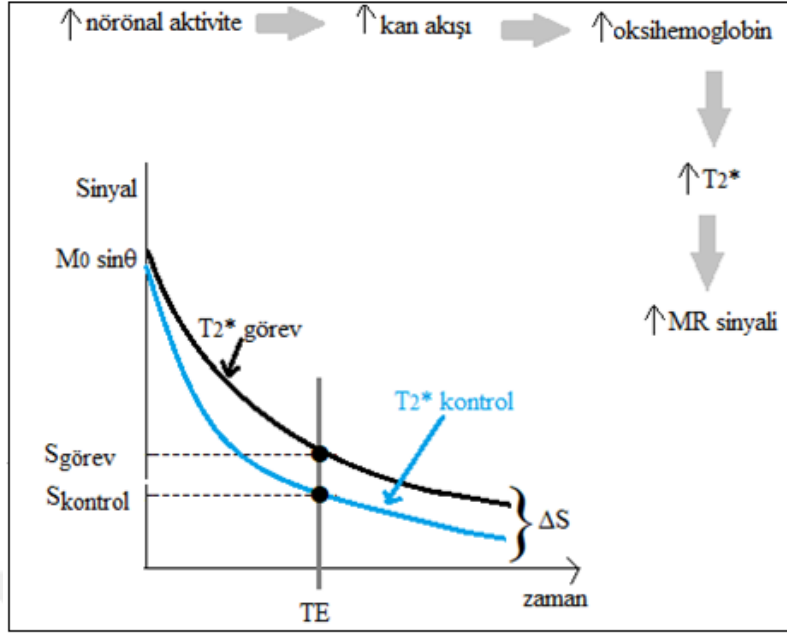
Bir uyarı olmadığı durumda, oksijenli hemoglobin (Hb), kılcak yatak içinde sabit bir oranda deoksijenli hemoglobine dönüştürülür. Nöronlar aktif hale geldiğinde, vasküler sistem, kan akışındaki aşırı telafi edici bir artış yoluyla nöronların ihtiyaç duyduğundan daha fazla oksijenli hemoglobin sağlar. Bu, deoksijenlenmiş hemoglobin miktarında bir düşüşe ve artan T2* nedeniyle sinyalde bir artışa yol açarak daha parlak bir MR görüntüsü elde edilmesini sağlar. Özetle BOLD sinyalinde önce bir azalma ve ardından bundan daha fazla olan bir artış sağlanmış olur.

Buna benzer bir çalışmada 1986 yılında Fox ve Raichle tarafından yürütülen etkili bir PET deney serisinde serebral kan akımı, glikoz için serebral metabolik hız (CMRglu) ve oksijen için serebral metabolik hız (CMR02) görsel bir uyarı ve dinlenme durumunda ölçülmüştür. Kişiler uzun bir görsel uyarana maruz kaldığında, görsel kortekste CBF % 50 ve CMRglu % 51 artmış, bununla birlikte, CMR02 sadece % 5 oranında artmıştır.

BOLD sinyali bir vokselde zaman içindeki oksi-deoksihemoglobin miktarının değişimine duyarlıdır. Sinirsel uyarım sırasında kandaki oksijenlenmenin artmasına “*hemodinamik yanıt*” adı verilir. BOLD kontrastı “*diyamanyetizm*” ve “*paramanyetizm*” olarak adlandırılan iki fiziksel özellik ile yakından bağlantılıdır. Bir diyamanyetik madde dış manyetik alana yerleştirildiğinde, bu alanı hafifçe azaltma eğilimindeyken, paramanyetik bir madde onu artırma eğilimindedir.

Oksijen içeren hemoglobin molekülü oksihemoglobin (Hb), oksijensiz hemoglobin ise deoksihemoglobin (dHb) olarak adlandırılır. Hemoglobin molekülü, oksijene bağlı olup olmamasına göre değişen manyetik özelliklere sahiptir. Oksijenli hemoglobin diyamanyetik iken, deoksihemoglobin paramanyetik özellik gösterir (Pauling ve Coryell, 1936). Hemoglobin molekülünün manyetik özelliğindeki bu değişim BOLD sinyalinin temelini oluşturur. Böylece, hemoglobin oksijen konsantrasyonundaki bir değişiklik, küçük kan damarlarının içindeki ve çevresindeki su protonlarındaki lokal manyetik alan bozulmalarına neden olur. Paramanyetik maddeler çevredeki manyetik alanı bozduğundan, yakındaki protonlar farklı alan kuvvetlerini deneyimleyecek ve böylece enine mıknatıslanmanın daha hızlı bozunmasına yol açacaktır. Tamamen oksijensiz kan tamamen oksijenli kandan yaklaşık % 20 daha büyük bir manyetik duyarlılığa sahiptir.

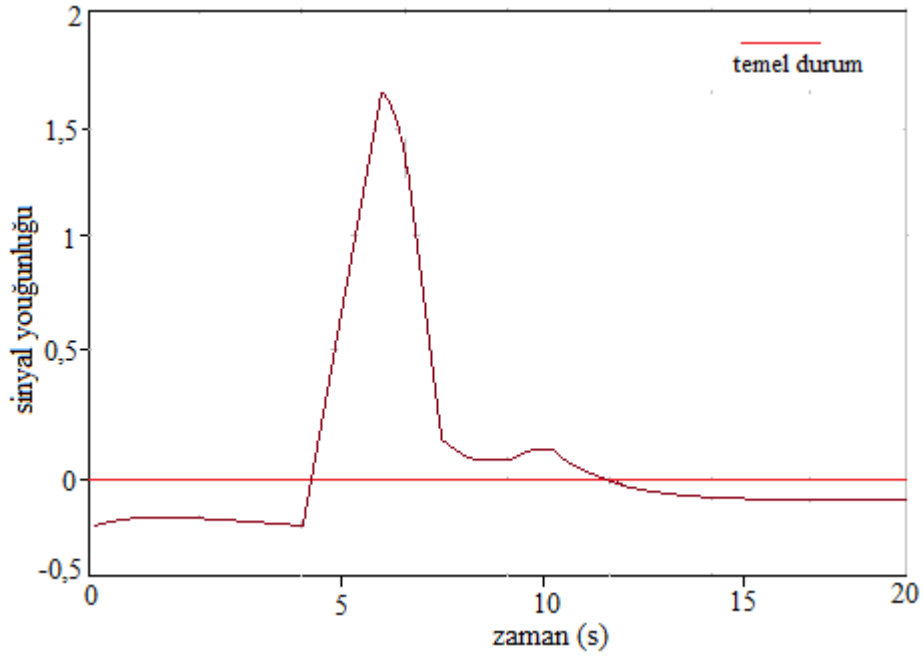
Deoksihemoglobin paramanyetik özelliğe sahip olduğundan fMRG’de T2 ve T2* durulma zamanlarını kısaltır ve sinyal şiddetinde bir azalmaya yol açar. Oksihemoglobin ise diyamanyetik özellik gösterdiğinden T2 ve T2* durulma zamanlarını uzatır yani sinyal şiddetini artırır. Sinirsel aktiviteye bağlı olarak kandaki oksijenlenme seviyesi bağımlılığı sinyal şiddetinde % 1-3 gibi bir değişime yol açar.



Şekil 2.28 Kontrol (temel) durum ve aktivasyon durumunda T_2^* 'a bağlı sinyal değişimi

Şekil 2.28'de dinlenim (temel) durum ve görev durumu sırasında T_2^* 'a bağlı sinyal değişimi gösterilmiştir. Bu değişim, nöronal uyarım sonrasında artan kan akışıyla birlikte oksihemoglobin miktarının artmasına bağlıdır.

T_2^* 'a duyarlı MR puls serileri, kanın yüksek oranda oksijenli olduğu yerlerde daha fazla MR sinyali verirken kanın yüksek oranda oksijensiz olduğu yerlerde daha az MR sinyali göstermektedir (Thulborn vd. 1982).



Şekil 2.29 Nöronal uyarım sonunda oluşan BOLD sinyali

Deoksihemoglobin, uyarının başlangıcından yaklaşık 2 s sonra zirve yapan bir artış gösterir bunun öncesinde şekil 2.29’da görüldüğü gibi sinyalde hızlı bir düşüşe yol açar ve “*initial dip*” olarak adlandırılır. Oksijenli hemoglobin konsantrasyonu, uyarıcı başlangıcında hızlı bir şekilde artar ve uyarının başlangıcından yaklaşık 6 saniye sonra, sinyal en büyük değerine ulaşır. Sinirsel uyarım süresince artan oksijen tüketimi ve bunu karşılamak için kan akışındaki artış ile damar genişlemesi uyarının sonlanmasıyla normal haline döner (Li 2014).

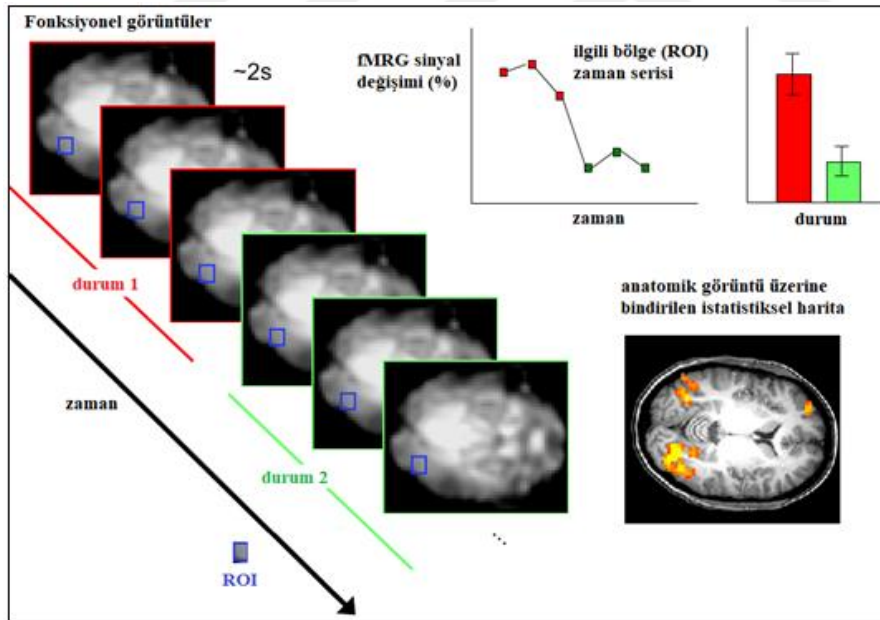
Yapılan ilk fMRG çalışmalarından birinde Kwong vd. (1992) görsel kortekste aktivasyonu incelemek için 1,5 T MRG sisteminde EPI serisini kullanmışlardır. Uyarı başlangıcında, kalkarin fissür etrafında MR sinyalinde keskin bir artış gözlemlenmiştir (10 s içinde yaklaşık % 3 artış). Günümüz standartlarına göre hem zamanlama hem de uzaysal çözümlemedeki zayıflığına rağmen, bu çalışma BOLD fMRG’nin oldukça başarılı bir örneği olmuştur.

2.4.2 Deney tasarımı ve zaman serileri

fMRG’ de deneysel tasarımın amacı, bir araştırma hipotezinin oluşturulması, bu hipotezi test etmek için deneysel koşulların seçimi ve zaman içinde deneysel koşulları etkileyen uyarıların sunulmasıdır. Nöral aktiviteyi ve BOLD sinyalini mümkün olduğu kadar

etkili ve tahmin edilen şekilde değiştirmek, böylece araştırmacının ortaya çıkan değişiklikleri tespit etmesini sağlamaktır. Bilişsel süreci daha iyi anlamak için, fMRG deney tasarımlarının istatistiksel çıkarıma etkileri de ayrıca incelenen önemli bir konudur (Amaro ve Barker 2006).

fMRG'deki deneysel tasarımlar, katılımcıdan elde edilen sürekli bir ölçümün beyin aktivitesini araştırmak için bir regresör sağladığı blok tasarım, olay ilişkili tasarım ve bunların bileşimi olarak verilen karma tasarım biçimindedir. fMRG'de deneysel görev tasarımını optimize ederken dikkat edilecek unsur istatistiksel güçtür. Tasarımla ilgili değişkenler akıllıca seçildiğinde yüksek istatistiksel güç ve dolayısıyla sağlam ve güvenilir sonuçlar elde edilmesini sağlar. Tüm fMRG çalışmaları için mükemmel bir deneysel tasarım yoktur. Çalışmayı tasarlarken temel kural, deneysel soruya en uygun tasarımı seçmektir. Tasarım yapılırken, göz önünde bulundurulması gereken en basit ve temel faktör; hangi deneysel tasarım etkisinin BOLD aktivasyonunda ölçülebilir farklılıklara neden olduğudur.



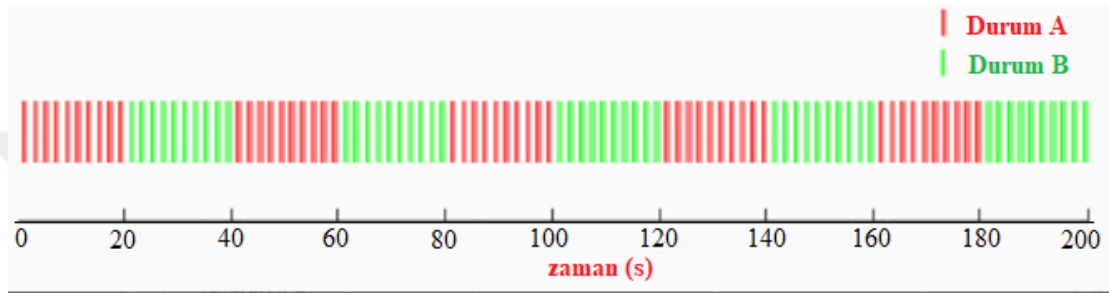
Şekil 2.30 İki durumdan oluşan deney tasarımı. Fonksiyonel MR görüntülerinde seçilen bir vokselde elde edilen sinyal değişimi

Bir uyarın sonucu MR sinyalindeki değişim fMRG'de zaman serileri olarak bilinir. fMRG voksel temelli olduğundan seçilen her voksel için zaman serileri elde edilir, inceleme ve analizler her bir voksel için yapılır.

Zaman serileri elde etmek için örneğin şekil 2.30’da gösterildiği gibi her durum için 2 s’de bir üç görüntü alacak şekilde görüntü alınır yani veri kaydı yapılır. Böylece tüm vokseller için zaman serileriyle aktivasyon bilgisi elde edilmiş olur.

2.4.2.1 Blok tasarımı

Blok tasarımında, her koşul uzun bir süre boyunca sürekli olarak sunulur ve farklı koşul blokları genellikle tekrarlanır. Şekil 2.31’de gösterildiği gibi durumlar gruplandırılmıştır.

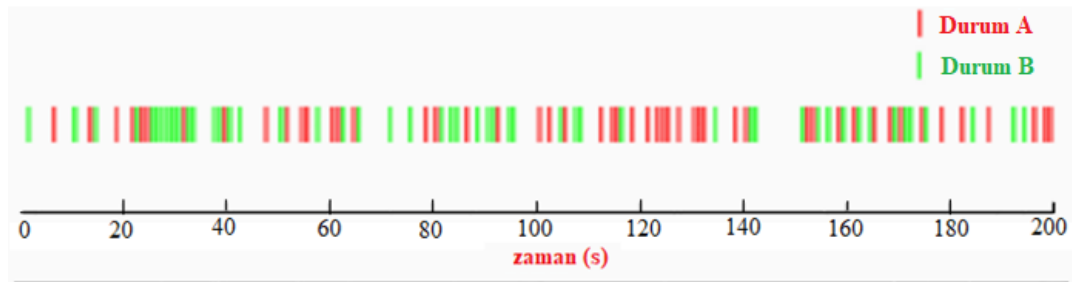


Şekil 2.31 Blok deney tasarımı

Psikolojik fonksiyonun izole edilmesi kolaysa veya sadece iki durum karşılaştırılmak isteniyorsa blok tasarımları kullanılabilir (Wager ve Lindquist 2015). Blok tasarımında şiddetli bir BOLD sinyal elde edilir. İki durumun karşılaştırılması için uygun olan blok tasarımının istatistiksel çıkarımlar açısından zayıf yönleri vardır.

2.4.2.2 Durum ilişkili tasarım

fMRG verisi almak için sıklıkla kullanılan bir diğer deney tasarımı da durum ilişkili tasarımıdır. Fizyolojik fonksiyon kolayca izole değilse, o zaman bu tasarım daha faydalı olabilir. Şekil 2.32’de görüldüğü gibi bu tasarımda karşılaştırılacak durumlar karışık olarak verilir.



Şekil 2.32 Durum ilişkili deney tasarımı

Durum ilişkili tasarım BOLD sinyali ile aktivasyonu ilişkilendirmede daha kuvvetlidir yani BOLD sinyaline gelen katkıları daha iyi açıklar. Durum ilişkili tasarım, eğer amaç farklı bilişsel olayları ayırt etmekse özellikle yararlı olabilmektedir. Ayrıca grup karşılaştırmalarında, durum ilişkili tasarım, grupları yalnızca doğru denemelerle karşılaştırarak performans seviyelerini eşitleyebilme avantajına da sahiptir.

2.4.2.3 Karma tasarım

Bazı fMRG deneyleri, blok ve durum ilişkili tasarımların temel öğelerini birleştirir. Şekil 2.33'te görüldüğü gibi karma bir tasarımda, uyaranlar ayırık ve düzenli bloklar halinde sunulur, ancak her blokta birden fazla durum türü vardır. Karma blok / durum ilişkili fMRG tasarımının geliştirilmesi, doğrusal olmayan ve zamana duyarlı nöronal tepkilerin daha tam bir karakterizasyonuna olanak sağlamaktadır (Petersen ve Dubi 2012).



Şekil 2.33 Karma deney tasarımı

2.5 Önileme (Preprocessing)

fMRG'de *önileme* görüntülerin istatistiksel haritalama için uygun biçimde hazırlanması işlemidir. Bu süreçte veri kaydı yapıldıktan sonra istatistiksel analiz öncesi yapılması gereken bazı işlem basamaklarını içerir. Önilemenin iki ana hedefi vardır; ilki ilgili olmayan değişkenliği veriden kaldırmak, ikincisi ise verileri istatistiksel analiz için hazırlamaktır (Huettel vd. 2008). Bu önileme adımları doğru yapılırsa, fMRG deneyinin işlevsel çözünürlüğü büyük ölçüde artırılabilir.

Örneğin deneye katılan katılımcının kafa hareketi, nefes alış veriş, kalp atış hızı gibi faktörler deney verilerini etkilemektedir. Özellikle kafa hareketinden kaynaklanan değişkenlikler fMRG'de en çok karşılaşılan sorunlardandır. Deneylerde kafa hareketine bağlı olarak ortaya çıkabilecek istenmeyen etkileri en aza indirecek aparatlar kullanılmaktadır (kafa etrafına hareketi önleyen strafor blokların konulması). Ancak yine de bu etki tamamen ortadan kaldırılamayabilir.

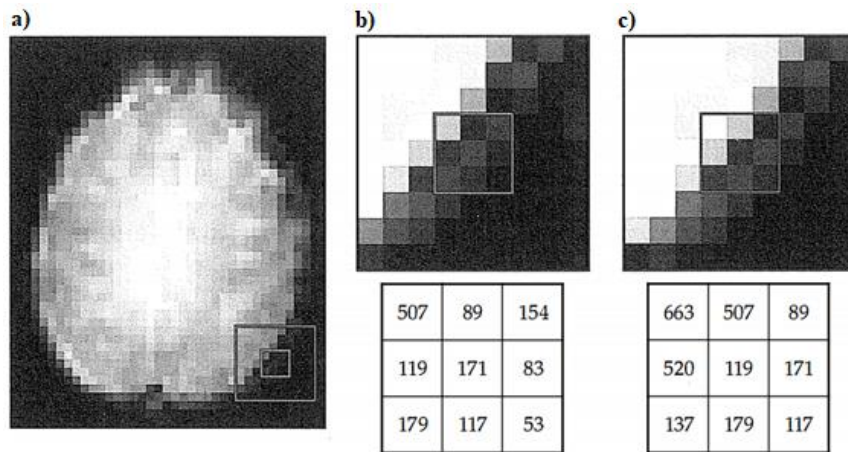
2.5.1 Hareket düzeltmesi-hizalama (realignment)

fMRG’de kafa hareketi sinyal yoğunluğunu değiştiren önemli problemlerden biridir. Diğer pek çok problem gibi, kafa hareketleri deney esnasında düzeltilmeye gerek kalmayacak biçimde önlenmek istenir. Bunun için şekil 2.34’te gösterildiği gibi aparatlar kullanılır.



Şekil 2.34 fMRG deneylerinde baş hareketini önlemek için kullanılan bir sistem

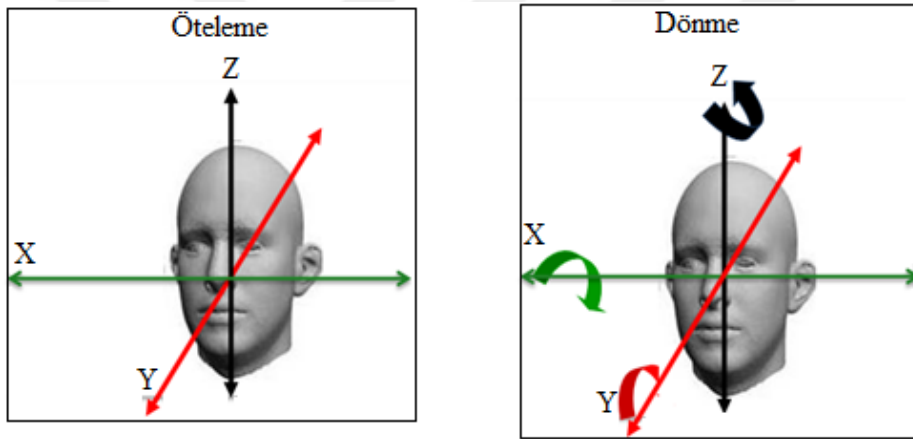
Ancak tarayıcıdaki kişinin kafa hareketi etkileri tamamen ortadan kaldırılamaz, bu nedenle hareket düzeltme genellikle bir ön işleme basamağı olarak gereklidir. Şekil 2.35’te gösterildiği gibi fMRG’de kişinin başını fark edilmeyecek şekilde hareket ettirmesi veri üzerinde belirgin bir etkiye sahiptir. Çünkü tarayıcı beyindeki konuma göre değil, mutlak uzaysal konumlarda görüntü elde ettiğinden, kafa hareketi belirli bir vokselin iki çok farklı dokudan (örneğin, gri madde ve ventriküller) gelen sinyali içermesine neden olabilir.



Şekil 2.35 a) Seçilen bir dikdörtgen içindeki beyinin kenarları da dahil olmak üzere doku sınırlarında büyük yoğunluk geçişleri. b) Kafa hareketinden önce voksel yoğunlukları c) Kafanın sağa hareket etmesinden sonraki voksellerin konumu ve sinyal değerleri

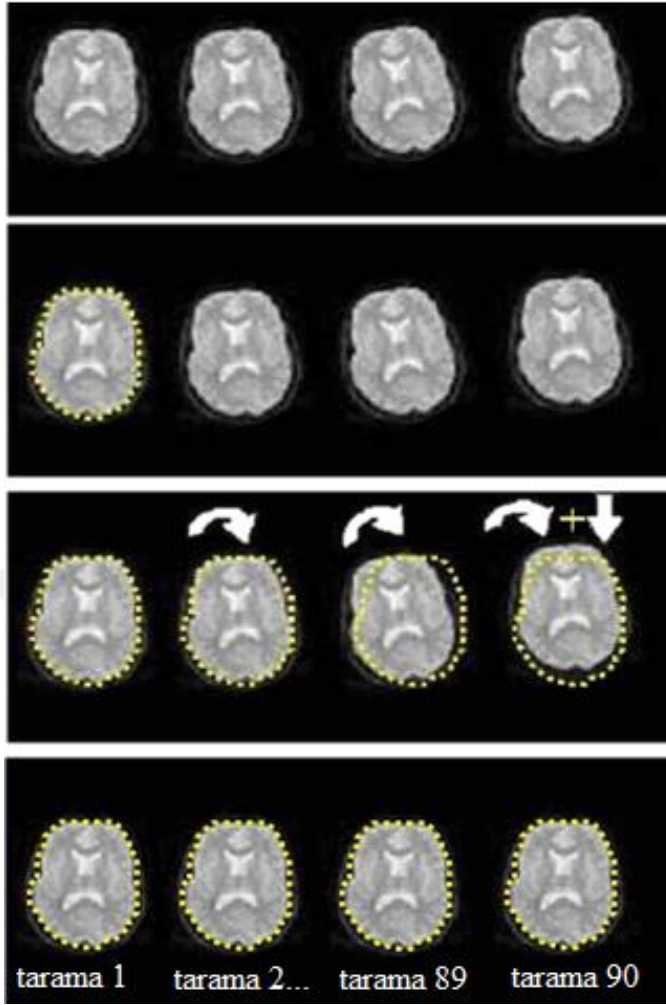
Görüldüğü gibi her iki dikdörtgen içindeki voksellerin sayısal yoğunluk değerleri büyük farklılık göstermektedir.

İki görüntünün eşleştirilmesi, görüntülerin karşılıklı işlevini optimize eden uzaysal dönüşüm bulunarak gerçekleştirilir. 3 boyutlu katı cisim dönüşümü durumunda, dönüşüm 3 öteleme ve 3 dönme olmak üzere 6 parametre ile tanımlanır (Şekil 2.36). Kafa hareketinin muhtemel miktarını belirlemek için bilgisayar algoritmaları, oturumda (session) edinilen bir referans görüntüye en iyi uyumu sağlayan öteleme ve dönme parametrelerini belirler. Deneme yanılma yöntemi ile iki tarama arasındaki farkı en aza indiren dönüşüm bulunmaya çalışılır. Bu dönüşüm için minimize edilmiş maliyet fonksiyonu kullanılır, bu maliyet fonksiyonu ise iki tarama arasındaki karesi alınmış farkların toplamından hesaplanır.



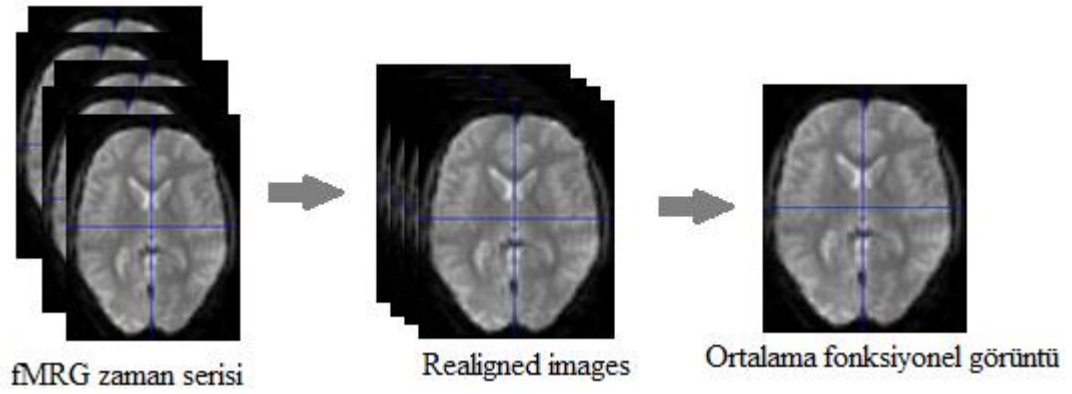
Şekil 2.36 Hizalamada kullanılan öteleme ve dönme

Ön işlemenin ilk adımı hareket düzeltmesidir ve verileri oturum sırasında kişi hareketinin etkilerini en aza indirmek için yeniden hizalamaktır. Hareket düzeltmesi yapılırken, zaman serisindeki art arda görüntü hacimleri bir referans hacme göre hizalanır. BOLD sinyal değişiklikleri, kişinin hareketinden kaynaklanabilecek belirgin sinyal farklılıklarına kıyasla daha küçük değerdedir. Bu yüzden hareket kaynaklı bozulmalar şekil 2.37’de görüldüğü gibi düzeltilerek veriler yeniden hizalanır. Yeniden hizalamanın amacı, işlevsel görüntü birimlerinin serisini aynı alana en iyi eşleştiren katı-cisim dönüşümlerini belirlemektir.



Şekil 2.37 Hareket düzeltmesi ile fMRG görüntülerinin yeniden hizalanması

Bu dönüşümlerden sonra yeniden dilimleme işlemi yapılmalıdır. Çünkü referans görüntüye göre hizalama yapıldıktan sonra dilimlerin yerleri değişmektedir. Böylece voksellerin hizalamadan sonraki yoğunlukları belirlenir. Kafa hareketi, görüntüleme hacminin kenarlarında veri kaybına neden olabilir. Bu yüzden çoğu fMRG protokolü, 20 veya 24 cm gibi beyinden önemli ölçüde daha geniş alanlar kullanır, bu nedenle veri toplama düzlemindeki hareketler beyni görüntüleme hacminin dışına taşımaz.



Şekil 2.38 Görüntülerin hizalanması ve ortalama görüntü

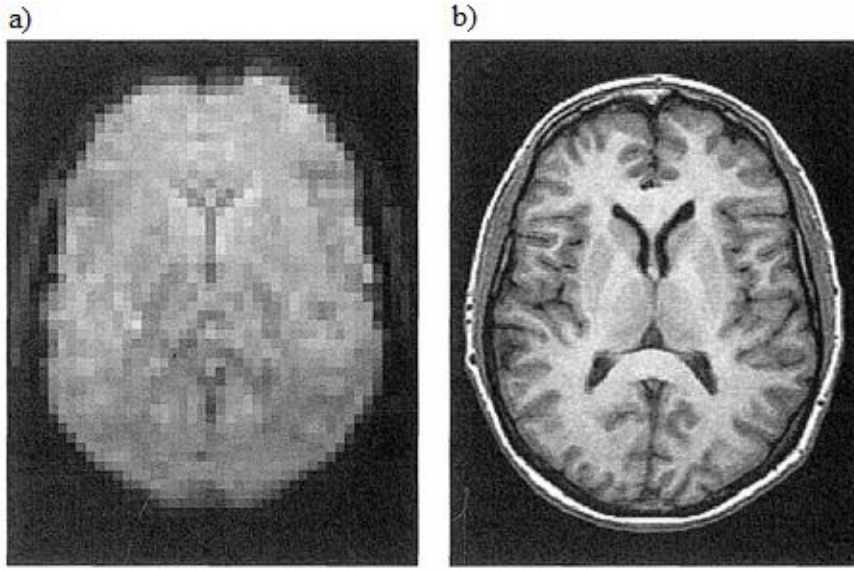
Önişlemenin ilk adımı olan yeniden hizalamanın sonunda tüm taramalardan bir ortalama görüntü oluşturulur ve bu görüntü bağdaştırma işleminde referans görüntü olarak kullanılır (Şekil 2.38).

Uygun düzeltmeler olmadan deneyle ilişkili olan, deneğin hareketinden kaynaklanan artefaktlar aktivasyon olarak görünebilir. Hareket düzeltmesinin önemli olmasının ikinci nedeni, hassasiyeti arttırmasıdır. t-testi, artık varyansa göre sinyal değişimine dayanmaktadır. Artık (residual) varyans, veriler ile uygulandığı doğrusal model arasındaki kare farkların toplamından hesaplanır; hareket artefaktları bu artık varyansa katkıda bulunur ve bu nedenle testin gerçek aktivasyonlara hassasiyetini azaltır. Varyansın % 90 kadarı, fMRG zaman serilerinde, yeniden hizalamanın ardından hareketin etkileri ile hesaplanabilir (Friston vd. 1996).

2.5.2 Görüntüye bağdaştırma (coregister)

Görüntüye bağdaştırma, fonksiyonel görüntülerin anatomik bilgilerini anatomik görüntü ile eşleştirme işlemidir. Eşleştirme işlemi yapılırken kişiden alınan yüksek görüntü kalitesine sahip anatomik görüntü kullanılır. Şekil 2.39’da görüldüğü gibi fonksiyonel görüntülerde konum bilgisi anatomik görüntüye kıyasla açık değildir. Aynı beyin bölgesinin işlevsel ve yapısal görüntüleri arasındaki farklar çarpıcıdır. Tipik bir fonksiyonel görüntü, göreceli olarak farklılaşmamıştır yani dokular arası geçişler belirgin değildir. Beyin görüntüsü bulanık olarak görülür ve sadece ventriküller ve gri cevher çizgileri ayırt edilebilir. Yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerde, beynin diğer kısımları (sulci ve gyri) ile gri ve beyaz cevher arasındaki belirgin sınırlar oldukça

ayrıntılı olarak görünür ve beynin boyutu, şekli ve yüzey kıvrımları anatomik görüntülerde fark çok daha belirgindir. Bu nedenle iki görüntü arasındaki uzaysal eşleşmenin yapılması gerekli bir önışleme adıımıdır.



Şekil 2.39 a) Fonksiyonel ve b) Anatomik görüntüler

Daha önce hizalanmış olan görüntüler anatomik görüntüye bağdaştırılırken bir görüntü sabit (referans/ortalama görüntü) olarak kabul edilir ve diğeri (kaynak görüntü) uzaysal olarak ona uyacak şekilde dönüştürülür. İki görüntünün eşleştirilmesi, görüntülerin bazı karşılıklı işlevlerini optimize eden uzaysal dönüşümün (eşleme) bulunmasıyla gerçekleştirilir. Bilgisayar algoritmaları, bir referans görüntüye en iyi uyumu sağlayan öteleme ve dönme parametrelerini belirler. Farkların karesi toplamının minimize edilmesi bu işlemde kullanılmaz çünkü taramalar eşleştğinde fark çok yüksektir. Bu nedenle, karşılıklı bilgi (Mutual Information-MI) olarak adlandırılan farklı bir maliyet fonksiyonu kullanılır (Woods vd. 1992, Collignon vd. 1995, Maes vd. 1997).

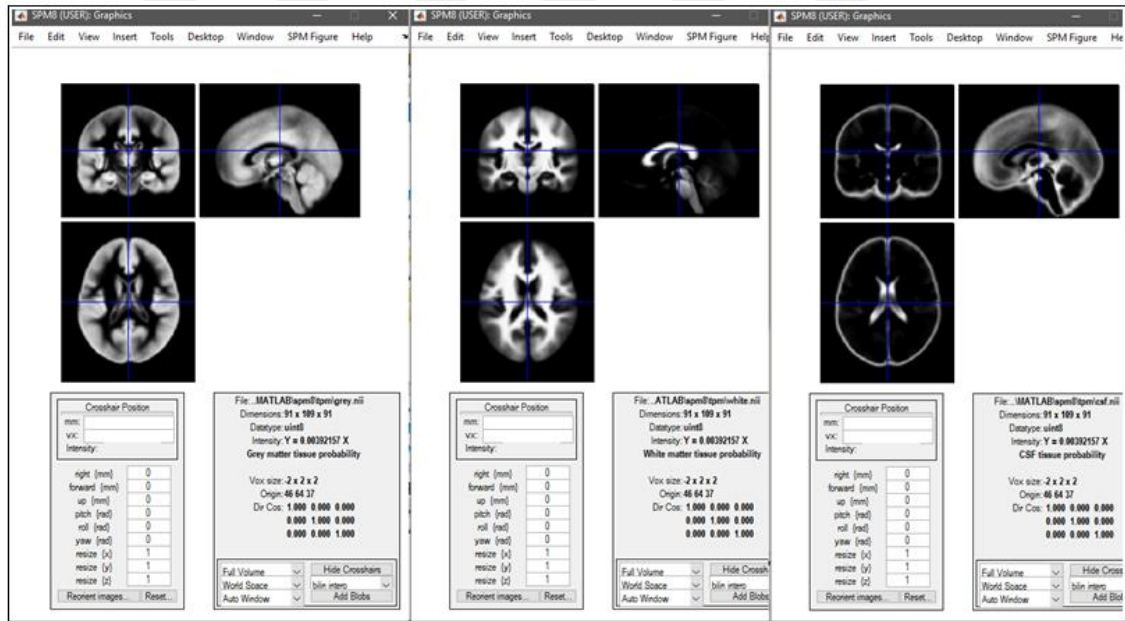
Görüntülerde beynin büyüklüğü ve şekli çok fazla değişmediğinden sıklıkla katı cisim dönüşümü kullanılır (Filippi 2009). Hizalama işleminde yapıldığı gibi, katı cisim dönüşümleri, eşleştirilecek iki nesnenin boyut ve şeklinin aynı olduğunu varsayar. Bağdaştırma, referans görüntünün 3 öteleme (yani tüm görüntüyü x, y ve z eksenleri boyunca hareket ettirme) ve 3 dönme (tüm görüntüyü x-y, x-z ve y-z düzlemleri boyunca döndürerek) ve farklı dönüşümlerle kaynak görüntü ile tam olarak üst üste bindirilebileceğini varsayar. Uzaysal olarak fMRG haritalama sonuçlarını daha doğru

elde edebilmek için fonksiyonel görüntüler yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülere bağdaştırılmalıdır.

2.5.3 Bölümleme (Segmentation)

Sağlıklı beyin dokusu genellikle bir MR görüntüsü temelinde üç geniş doku tipinde sınıflandırılabilir. Bunlar gri madde (GM), beyaz cevher (WM) ve beyin-omurilik sıvısıdır (BOS). Bölümleme, anatomik taramalarda gri cevher, beyaz cevher ve BOS'u ayırmak için kullanılır. Bu tür bölümleme uygun kontrast parametreleriyle alınmış bir T1 görüntüsünde net bir biçimde görülebilmektedir.

Bu önileme adımının yapılmasında birkaç amaç vardır. Bunlardan birisinde özellikle, analizi bölümlerden biriyle maskelemek ve yalnızca belirli bir bölgedeki örneğin gri maddede bulunan etkinleştirilmiş voksellerin incelenmesi olabilir. Normalleştirmenin doğruluğunu artırmak için, bölümlere ayırmak faydalıdır. Şekil 2.40'ta gri madde, beyaz madde ve BOS için yapılmış bölümleme işlemi gösterilmektedir.

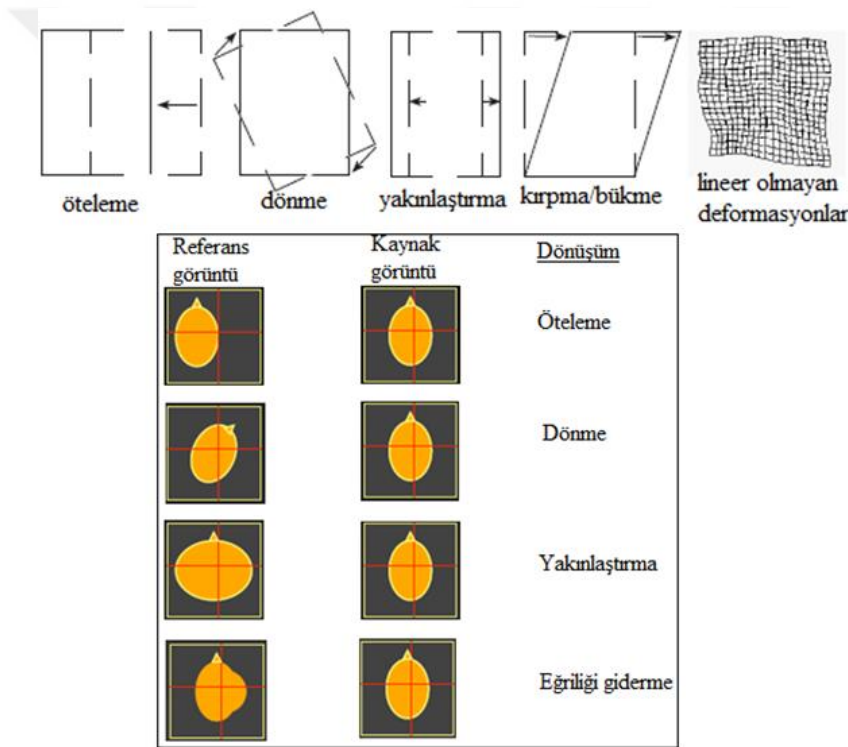


Şekil 2.40 Bölümleme ile beyin bölgelerinin ayrılması

Bölümleme işlemi yapılırken uluslararası beyin haritalama konsorsiyumu tarafından belirlenen (International Consortium of Brain Mapping, ICBM) standart olarak kabul edilen doku olasılık haritaları kullanılır (Mazziotta vd. 2001).

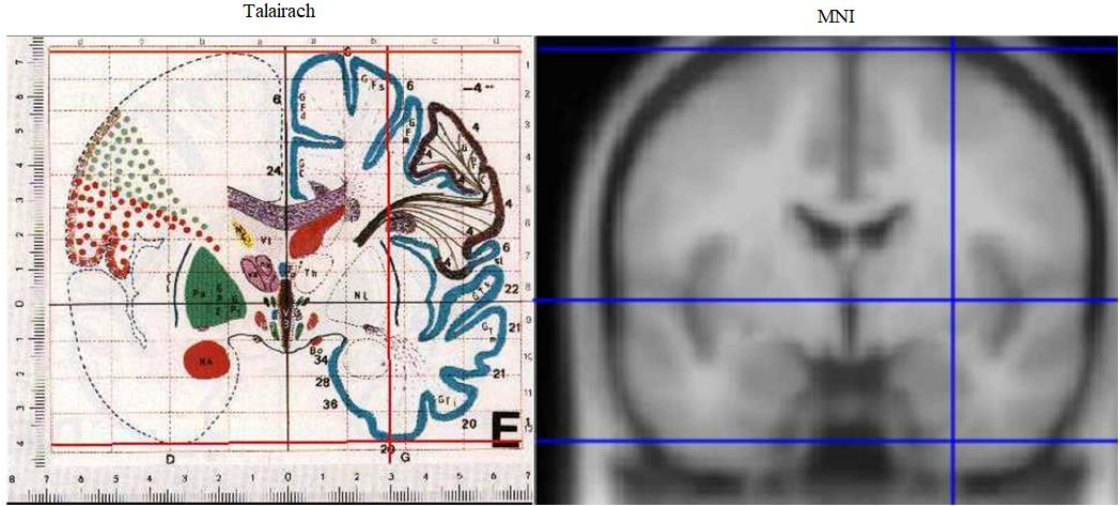
2.5.4 Normalizasyon

Normalleştirme, burada bir karşılaştırma şeklidir, burada karşılaştırılacak olan görüntü hacimleri, görüntü bozulmasının bir sonucu olarak değil, temel olarak farklı şekillerdedir. Normalleştirmenin amacı, her bir beynin görüntülerini matematiksel olarak esneterek, sıkarak ve bükerek, diğer beynin görüntüleri ile aynı olacak şekilde telafi etmektir. Ayrıca kafa hareket etkilerini en aza indirmek için de yapılmaktadır. Görüntüler ile şablon arasındaki uyumu en iyi derecede elde etmek için normalizasyon işleminde öteleme ve döndürmeye ek olarak, yakınlaştırma, bükme ve kişiler arasındaki anatomik farklılıkların ince düzeltilmesini sağlayan doğrusal olmayan deformasyonlar kullanılır (Şekil 2.41).



Şekil 2.41 Normalizasyonda kullanılan öteleme, dönme, yakınlaştırma, kırpma, doğrusal olmayan deformasyonlar vb. işlemler

Beynin şekli ve boyutu, farklı kişiler arasında belirgin şekilde değişir. Bu işlem grup analizinde, farklı kişilerin beyin görüntülerini, kişiler arasında sinyal ortalamasına izin vermek için kabaca aynı standarda dönüştürür. Farklı çalışmalardan elde edilen sonuçları karşılaştırılabilir hale getirmek için standart alana hizalamak için yaygın olarak kullanılan koordinat sistemleri Şekil 2.42’de gösterilen Talairach ve MNI (Montreal Neurological Institute) alanıdır (Anonymous 2019.).



Şekil 2.42 Talairach ve MNI atlası

Normalizasyon fonksiyonu, yoğunluk farklarının karelerinin toplamını en aza indirgeyerek iki tarama arasındaki farkları en aza indirgeyen dönüşümü belirtir (Ulmer ve Jansen 2013). Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında, uzaysal normalizasyon, bireyler arasında ortalama bir görüntü üzerinden değerlendirme yapmak için yararlıdır.

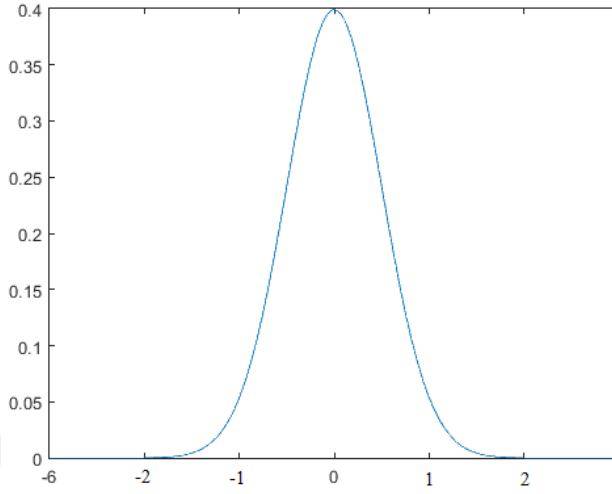
2.5.5 Yumuşatma (Smoothing)

Uzaysal yumuşatma, komşu voksellerle birlikte yoğunluğunun bir ortalamasını oluşturmak için görüntüleri yumuşatan küçük bir bulanıklık çekirdeği uygulamasından oluşur. Etki, sert kenarları yumuşatarak görüntüyü biraz bulanıklaştırır ve daha pürüzsüz hale getirir ayrıca genel uzaysal frekansı düşürmekle birlikte sinyal-gürültü oranını arttırmaktır.

İstatistiksel analizden önce fonksiyonel görüntüler genellikle uzaysal olarak yumuşatılır. Ön işlemenin son adımı olan yumuşatma işlemi, fonksiyonel görüntüleri yumuşatmak için kullanılır. Bunu yapmanın nedeni, kişiler arasındaki fonksiyonel / anatomik farklılıkların hafifçe düzeltilmesidir. Yumuşatma, hataların dağılımını daha normal hale getirir ve kişiler arasındaki farklılıkları azaltır, böylece sinyal gürültü oranını (SNR) ve t testi gibi birçok tipik istatistiksel testin gücünü arttırabilir.

Bununla birlikte, yumuşatma ile görüntülerin çözünürlüğü azalır. Bu nedenle, kullanılması gereken yumuşatma miktarı iyi ayarlanmalıdır. Yumuşatma her vokselin,

komşularının ağırlıklı bir toplamı ile ortalaması alınarak elde edilir; ağırlıklandırma, bir Gauss çekirdeği tarafından tanımlanır (Şekil 2.43).



Şekil 2.43 Gaussian kerneli

Yumuşatma miktarı, Gauss çekirdeğinin yarı maksimumdaki tam genişliği ile (FWHM) verilir (Anonymous 2014). FWHM ne kadar geniş olursa, düzeltirme o kadar fazla olur. Genellikle çoğu fMRG araştırmalarında, vokselle boyutunun iki katı olan bir FWHM'ye sahip bir Gauss çekirdeği kullanılmaktadır.

Yumuşatma işleminin birçok nedeni vardır. Eğer gürültü, sinyalden daha yüksek frekans bileşenleri içeriyorsa, bazı yüksek frekans bileşenlerinin yumuşatma işlemi sonucunda çıkarılması mantıklıdır. Yumuşatmanın bir diğer nedeni de, gerçekleştirilen bağımsız istatistiksel testlerin sayısını azaltmaktır. Bu, çoklu karşılaştırmalar için düzeltilmiş sonuçlarda daha fazla hassasiyete yol açabilir. Yumuşatmanın dezavantajı ise, aktivasyonların yerelleştirilmesinde kesinliği azaltmasıdır.

2.6 Genel Lineer Model

fMRG verileri kaydedildikten sonra analiz aşamasında sıklıkla genel lineer model uygulanır. Genel lineer modelin amacı, sinyal şiddetinin zamana bağlılığını $y_1, y_2, \dots, y_n$ zaman serisi olarak alıp bunları açıklayıcı değişkenlerin $(x_1, x_2, \dots, x_n)$ doğrusal bir birleşimi ve bir hata teriminin (ε) toplamı olarak açıklamaktır. GLM, basit doğrusal regresyon analizinin bir uzantısıdır.

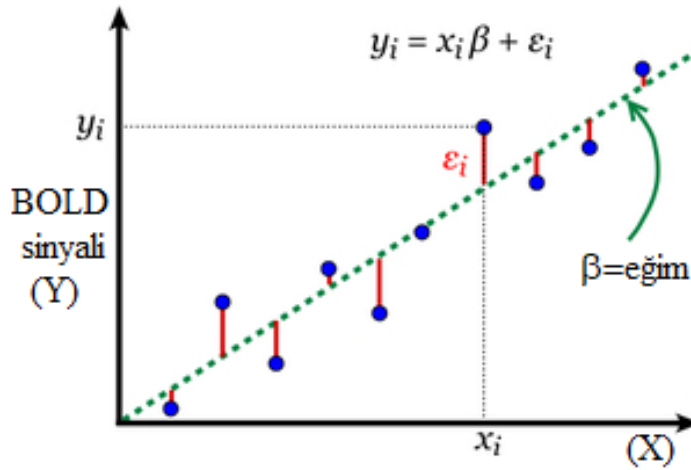
Lineer regresyonda veri ve model arasındaki en iyi uyum hesaplanır ve her bir veri noktası için (x_i, y_i) ilişkisi;

$$Y_i = x_i \beta_i + \varepsilon_i \quad i = 1, 2, \dots, n$$

biçiminde yazılabilir.

Şekil 2.44'te görüldüğü gibi β , kesikli çizginin hesaplanan eğimidir ve ε çizgi ile karşılık gelen veri noktası arasındaki hesaplanan hata (veya artık) terimidir. x_i değerleri deney tasarımında bağımsız değişken olarak belirlenirken, Y_i 'ler ise ölçülen sinyal değerleridir, β model parametresi olup gözlemlere dayalı olarak tahmin değeri hesaplanır. ε_i 'ler hata terimleri olup β tahmin değeri kullanılarak $\varepsilon = Y_i - Y$ artık değerleri hesaplanır. Lineer regresyon modelinde parametreler hata terimlerinin karelerinin toplamının en küçük olacağı varsayımına göre hesaplanır. Modeldeki β_0 terimi kesim noktası olup fMRG verileri için, her vokselde taban çizgisi sinyal yoğunluğunu ve deney boyunca sabit olan uyarılmış herhangi bir aktivasyonu ifade eder.

Lineer regresyon için gerekli varsayım; hatalar (ε_i) ortalaması sıfır, varyansı σ^2 olan bağımsız normal dağılımlı rasgele değişkenlerdir $(\varepsilon_i \sim N(0, \sigma^2 I))$. “En uygun” çizgi (kestirim eşitliği), noktalar ile seçilen çizgi arasındaki kare hataların toplamını $(\varepsilon_1^2 + \varepsilon_2^2 + \varepsilon_3^2 + \dots + \varepsilon_n^2)$ en aza indiren çizgi olarak tanımlanır. Burada hesaplanan eğim (β) her veri noktası (x_i, y_i) için aynı olmasına rağmen, bireysel hataların (ε_i) farklı olacağı unutulmamalıdır (Anonymous, 2012).



Şekil 2.44 GLM’de gözlemler ve kestirim eğrisi

Sadece bir açıklayıcı değişkeni olan basit bir model için, genel lineer model;

$$Y_i = \beta_0 + x_i \beta_1 + \epsilon_i, i= 1,2,\dots,n$$

olarak ifade edilebilir. Eğer model daha fazla değişken içeriyorsa, genel doğrusal modelin matris formunda yazılması uygundur (Tez içerisinde vektörel büyüklükler koyu olarak yazılmıştır).

$$\begin{bmatrix} Y_1 \\ Y_2 \\ \vdots \\ Y_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1p} \\ 1 & x_{21} & \dots & x_{2p} \\ \vdots & \vdots & & \vdots \\ 1 & x_{np} & \dots & x_{np} \end{bmatrix} \mathbf{x} \begin{bmatrix} \beta_0 \\ \beta_1 \\ \vdots \\ \beta_p \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \epsilon_1 \\ \epsilon_2 \\ \vdots \\ \epsilon_n \end{bmatrix} \rightarrow \mathbf{Y} = \mathbf{X}\boldsymbol{\beta} + \boldsymbol{\epsilon} \quad \boldsymbol{\epsilon} \sim (\mathbf{0}, V)$$

Burada $\mathbf{Y}$, zaman serisi şeklinde ölçülen sinyal değerleridir, vektör biçiminde verilen $\boldsymbol{\beta}$ parametreleri $\mathbf{X}$ açıklayıcı değişkenlerin (regresörler) ağırlıkları olup tasarım matrisi olarak da bilinir. Ayrıca $\boldsymbol{\epsilon}$ terimleri rasgele hata vektörüdür. Tasarımdaki regresörlerin tümü $n \times p$ boyutundaki bir $\mathbf{X}$ matrisi olarak gruplandırılmıştır (n , deneydeki zaman noktalarının sayısıdır). Orijinal verilerdeki her zaman noktası $\mathbf{X}$ ’teki bir satır ile $\boldsymbol{\beta}$ vektörünün çarpımıdır. Burada tüm parametreler $\boldsymbol{\beta} = p \times 1$ vektörü (p regresörlerin sayısıdır) halinde gruplandırılmıştır ve $\mathbf{X}$, $\boldsymbol{\beta}$ uygun boyutlu çarpılabilir matris ve vektörlerdir ($\mathbf{X}$, $n \times p$ boyutlu, $\boldsymbol{\beta}$ $p \times 1$ boyutlu olup $\mathbf{Y}$ gözlem vektörü $n \times 1$ boyutludur).

GLM, $\mathbf{Y}$ ’nin (zamanın bir fonksiyonu olarak tek bir vokselde ölçülen fMRG sinyali), her biri $\mathbf{X}$ ’e ne kadar ağırlık kattığı hesaplanan bir β çarpanı ile bir veya daha fazla deneysel tasarım değişkeninin ($\mathbf{X}$) toplamı artı rastgele hata ($\boldsymbol{\epsilon}$) olarak ifade eder.

Açıklayıcı değişkenlerin birbirinden bağımsız olması gerekir. Örnek olarak X_1 , X_2 gibi iki bağımsız değişkenden oluşan basit bir model için, genel doğrusal model;

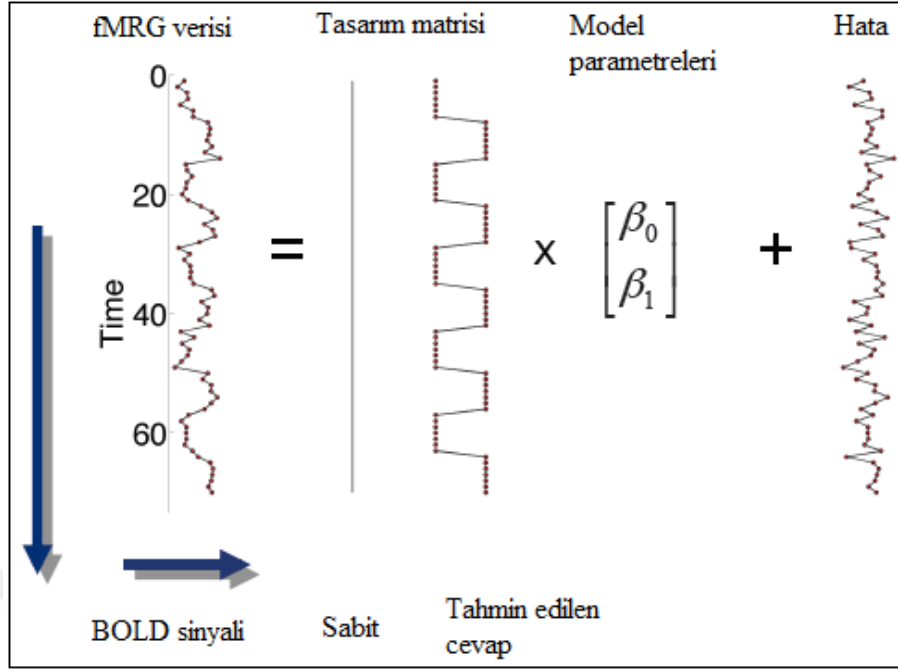
$$Y_t = \beta_0 + \beta_1 X_{1,t} + \beta_2 X_{2,t} + \epsilon_t \quad , t=1,2,\dots,n \quad (2.10)$$

denklemleri ile verilir. Burada Y_t bir vokseldeki tüm verilerin her zaman noktası için ölçülen sinyal değerlerinin bir boyutlu vektör gösterimidir (zaman serisi).

$X_{1,t}$ ve $X_{2,t}$ öngörülen açıklayıcı değişkenlerdir (regresörler). Her ikisi de her zaman noktası için bir değeri olan 1 boyutlu zaman serileridir. β_0 sabittir ve verilerdeki ortalama sinyal değerine karşılık gelir.

Belirli bir vokseldeki verileri açıklamak için öngörülen yanıtların Y_t 'ye olan katkı oranları da β_1 ve β_2 parametreleriyle açıklanır. ϵ_t fMRG verisindeki hata terimidir. Verilere uygun bir model belirlemek için β_0 , β_1 ve β_2 parametreleri artık kareler toplamı minimum olacak şekilde (en küçük kareler yöntemi) hesaplanır. Örneğin, belirli bir voksel X_1 bağımsız değişkenine güçlü bir şekilde yanıt verirse, modelde β_1 değeri β_2 'ye göre daha büyük bir değer olarak bulunur.

Burada her bir voksel farklı olarak tek değişkenli varyans analizi modeli gibi göz önüne alınarak GLM teknikleri ile her bir voksel için ayrı bir kestirim eşitliği elde edilir. Şekil 2.45'te bir fMRG veri kümesinin GLM modeline göre tasarlanmış şekli gösterilmiştir.



Şekil 2.45 Deney tasarımı için GLM örneği

2.7 Beta Parametrelerinin Tahmini

GLM parametrelerini tahmin etmek için en sık kullanılan ölçüt en küçük kareler yöntemidir. Bu kriter, gözlenen ve tahmin edilen değerler arasındaki karesel farkın toplamının minimum olması ilkesine dayanır.

GLM, her vokseldeki verilere ayrı ayrı uygulanır. Her bir voksel için farklı β değerleri en küçük kareler yöntemi ile hesaplanır.

Tipik olarak, fMRG gürültüsü (ε), her voksel için bağımsız olan σ^2 varyanslı sıfır beklenen değerli, normal dağılımlı rasgele değişkenlerdir. Bununla birlikte farklı vokseller için hata terimleri de birbirinden bağımsızdır. Hata terimlerinin normalliği varsayımı parametreler üzerinde istatistiki sonuç çıkarım yapabilmek için kullanılır. Eğer hata terimleri normal dağılımlı değilse genellikle dönüşüm yapılarak hata terimlerinin normalliği sağlatılır. Bu yöntem i inci zamandaki gözlem değeri ile yine i inci zamandaki kestirim değeri arasındaki fark artık değer olup ($\hat{\varepsilon} = Y_i - \hat{Y}_i$) artık terimlerinin karelerinin minimum yapılması ilkesine dayanır. Model matris formunda;

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

olarak da ifade edilir. Kestirilen zaman serisi değerleri $\hat{Y}$, açıklayıcı değişkenlerin lineer kombinasyonu olmak üzere $\hat{Y} = X\hat{\beta}$ olarak da hesaplanır. Ayrıca artık değerler ise;

$$\hat{\varepsilon} = Y - X\hat{\beta}$$

olur. Hata değerleri hem pozitif hem de negatif değerler içerdiğinden GLM prosedürü, hata değerlerinin toplamını en aza indirgeyen beta değerlerini tahmin etmez, ancak bu beta değerlerini kare hata değerlerinin toplamını en aza indirgeyerek bulur.

Böylece tüm zaman noktaları için hata farkları toplamı;

$$\sum_{i=1}^n (Y_i - \hat{Y}_i)^2 = \sum_{i=1}^n \varepsilon_i^2$$

ifadesi ile verilir. İşte burada kare farkının toplamını minimum yapan β değerleri seçilmelidir. Bu parametreler daha sonra, deneysel etkiye bölgesel olarak spesifik tepkileri karakterize eden istatistiksel parametrik haritalar (SPMs) veya posterior olasılık haritaları (PPMs) oluşturmak için kullanılır.

$$\varepsilon^T \varepsilon = (Y - X\hat{\beta})^T (Y - X\hat{\beta}) \rightarrow \min$$

$\varepsilon^T \varepsilon$ terimi karelerin toplamının vektör gösterimidir. Burada ε^T , ε vektörünün transpozunu göstermektedir. Bu ifade β 'nin bir fonksiyonu olup bu fonksiyonun minimumunu elde etmek için,

$$\varepsilon^T \varepsilon = (Y - X\hat{\beta})^T (Y - X\hat{\beta}) = (Y^T - \hat{\beta}^T X^T)(Y - X\hat{\beta})$$

$$\varepsilon^T \varepsilon = Y^T Y - Y^T X\hat{\beta} - \hat{\beta}^T X^T Y + \hat{\beta}^T X^T X\hat{\beta} = Y^T Y - 2\hat{\beta}^T X^T Y + \hat{\beta}^T X^T X\hat{\beta}$$

$$\frac{\partial \varepsilon^T \varepsilon}{\partial \hat{\beta}} = -2X^T Y + 2X^T X\hat{\beta} = 0$$

kısmi türevlerinden faydalanılır. Birinci türevin sıfıra [0] eşitlenmesi ile β parametre vektörünün en küçük kareler tahmin edicisi ($\hat{\beta}$);

$$\hat{\beta} = (X^T X)^{-1} X^T Y \quad (2.11)$$

olarak bulunur.

Bu tahmin edici $\mathbf{Y}$ gözlem vektörünün lineer bir birleşimi olup $\boldsymbol{\beta}$ parametre vektörü için yansızdır. Ayrıca $\boldsymbol{\beta}$ parametre vektörü için sonsuz çoklukta lineer yansız tahmin edici bulunabilir. Denklem (2.11)'de elde edilen en küçük kareler tahmin edicisi bütün lineer yansız tahmin ediciler içinde en küçük varyanslı olanıdır (en iyi lineer yansız tahmin edici, best linear unbiased estimator, BLUE).

2.8 fMRG'de Kontrast ve İstatistiksel Parametrik Haritalama

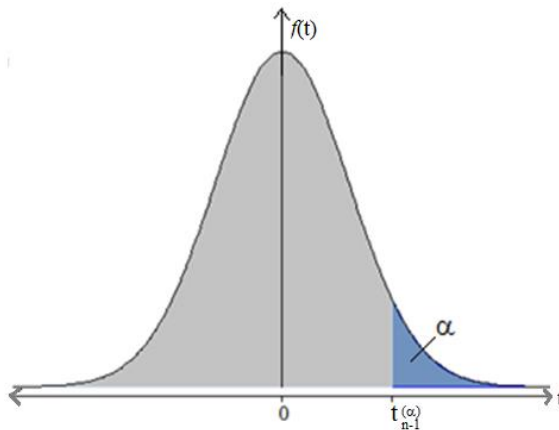
fMRG analizlerinin temel amacı, deneysel bir etkinin aktivasyonda anlamlı bir değişiklik yaratıp yaratmadığını değerlendirmektir. Başka bir deyişle, iki koşul arasındaki kontrastın istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığıdır. Deneysel etkinin aktivasyonda önemli bir değişiklik yaratıp yaratmadığına ilişkin istatistiksel değerlendirmeye *kontrast* denir. fMRG'de kontrast verilen tasarım matrisinde bir veya birkaç regresörün etkisi için t veya f testinin uygulanmasıdır. Şekil 2.46'da tek yönlü t dağılımı gösterilmiştir.

t testinde iki durumda kaydedilen sinyal ortalamalarındaki farklılıklar karşılaştırılır.

$H_0: \mu = \mu_0$ sıfır hipotezinin $H_a: \mu > \mu_0$ hipotezine karşı testi problemi için test fonksiyonu;

$$\phi(x) = \begin{cases} 1, & t_h > t_{h\alpha_{n-1}} \\ 0, & \text{diğer yerlerde} \end{cases}$$

$t_h > t_\alpha$ ise $H_0: \mu = \mu_0$ hipotezi $H_a: \mu > \mu_0$ alternatif hipotezine karşı reddedilir. Testin ret bölgesi şekil 2.46'da verilmiştir.



Şekil 2.46 $H_0: \mu = \mu_0$ hipotezi $H_a: \mu > \mu_0$ alternatif hipotezine karşı testi için ret bölgesi

Eğer $t_h > t_{n_1+n_2-2}(\alpha)$ ise $H_0: \mu = \mu_0$ hipotezi $H_a: \mu > \mu_0$ alternatif hipotezine karşı reddedilir.

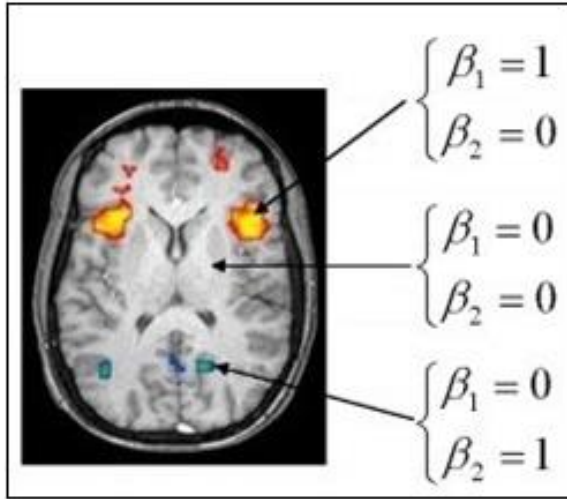
fMRG mutlak aktivasyon seviyeleri hakkında bilgi sağlamaz. Kontrast tek bir duruma yanıt olarak sinyal büyüklüklerini, birden çok koşulun ortalamasını veya koşullar arasındaki büyüklük farkını tahmin etmeyi içerebilir. Hipotezin şekli, kontrastın şeklini veya hangi parametre ağırlıklarının test istatistiklerine katkıda bulunduğunu belirler.

Genelde, kontrastlar tek bir duruma yanıt olarak sinyal büyüklüklerini tahmin edebilir. Örneğin kontrastlar $C^T [1 \ 0]$ iki koşuldan birinin etkisini göstermek, her iki koşulda ortalama olarak $C^T [1 \ 1]$, ya da koşullar arasındaki bir fark olarak $C^T [1 -1]$ biçiminde verilebilir. Koşullar arasındaki fark test edilirken, kontrast ağırlıkları her zaman sıfıra eşit olmalıdır ($C^T [1 -1]$).

Çizelge 2.1 fMRG’de iki durum için bazı kontrast çeşitleri

Kontrast	Parametre	Durum etkileri
[1 0]	β_1	Birinci etkinin büyük olduğu durum
[0 1]	β_2	İkinci etkinin büyük olduğu durum
[-1 0]	$-\beta_1$	Birinci etkinin negatif olduğu durum
[0 -1]	$-\beta_2$	İkinci etkinin negatif olduğu durum
[1 -1]	$\beta_1 - \beta_2$	Birinci etkinin İkinci etkiden büyük olduğu durum
[-1 1]	$\beta_2 - \beta_1$	İkinci etkinin birinci etkiden büyük olduğu durum
[1 1]	$\beta_1 + \beta_2$	Her iki durumda da ortalama etkin aktivasyonun olduğu durum

Çizelge 2.1’de iki açıklayıcı değişken için yazılabilecek kontrastlar verilmiştir. Kontrast işlemi yapıldıktan sonra seçilen durum için aktivasyon sonuçları elde edilir. Örnek olarak şekil 2.47’de β değerleri ve bu değerlere ait aktivasyonlar verilmiştir.



Şekil 2.47 Örnek β değerleri ve aktivasyon haritası

3. MATERYAL ve YÖNTEM

fMRG’de genellikle hızlı görüntüleme tekniklerinden yankı düzlemsel görüntüleme (Echo Planar Imaging, EPI) ve gradyent yankı (Gradient Echo, GRE) tekniği kullanılır. Bu tez çalışmasında kullanılan veriler EPI ile alınmış ve teknik kuramsal temeller bölümünde anlatılmıştır. Veriler şekil 3.1’de gösterilen 7 T Siemens MAGNETOM tarayıcısı ile alınmıştır (Anonymous 2013).

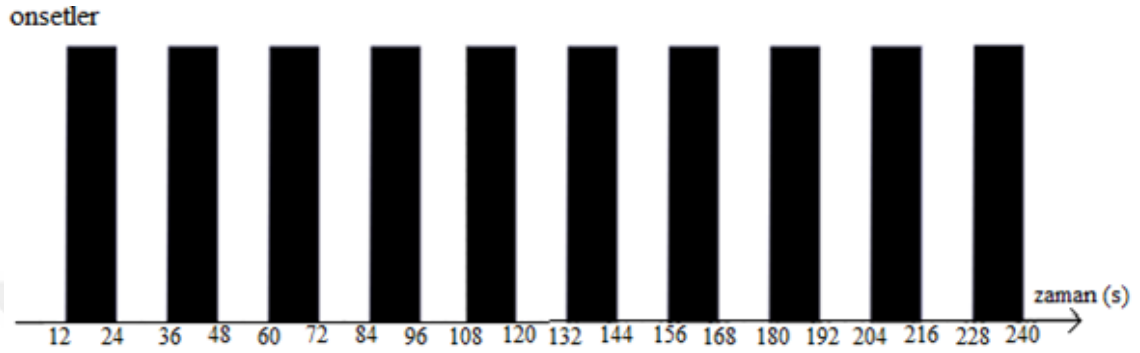
Tüm beynin verilerini toplamak için tarayıcının kapasitesine bağlı olarak tipik bir puls serisinde, yaklaşık 2-3 s gibi tekrarlama zamanlarıyla (Repetition Time, TR) 30 veya daha fazla dilimin görüntüsü elde edilir. Beynin tamamının görüntülenmesinde genellikle dilimlerin art arda toplandığı artan ya da azalan dilim alımı kullanılmaktadır (Örneğin 1-2-3-4-5-6-7-8-9-10-11-12 gibi). Çoğu fMRG çalışmasında, komşu dilim uyarımını önlemek için tarayıcı önce tek numaralı dilimlerin tümünü ve ardından çift sayılı dilimleri toplar.



Şekil 3.1 7 T MR tarayıcısı

Bu tez çalışmasında $TR=2,7$ s olarak belirlenmiş olup, deney 2 oturum şeklinde tasarlanmıştır. fMRG verileri her oturumda 95 fonksiyonel beyin görüntüsü elde edilecek şekilde kaydedilmiştir. Verinin daha sağlıklı olması açısından ilk 5 görüntü verilerden silinmiş ve 90 fonksiyonel görüntü kullanılmıştır. Deneyin onsetleri: 12-36-60-84-108-

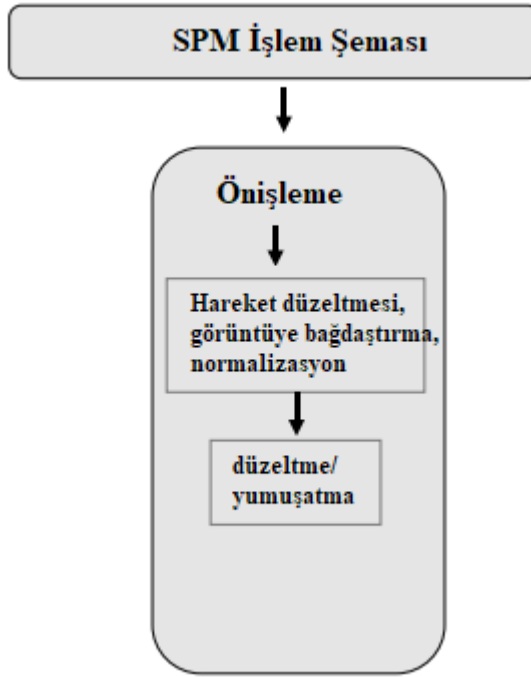
132-156-180-204-228 s şeklinde verilmiştir. Deneyde şekil 3.2’de gösterildiği gibi blok tasarımı 12 saniye aralıklarla katılımcılardan uyarana karşı görev, rahat (katılımcıdan herhangi bir şey yapmaması istenildiği durum) şeklinde tepki vermeleri sağlanmıştır. Deney rahat görevi ile başlayıp görev durumu ile devam etmiş ve iki durum 10 kez tekrarlanmıştır.



Şekil 3.2 Blok deney tasarımı

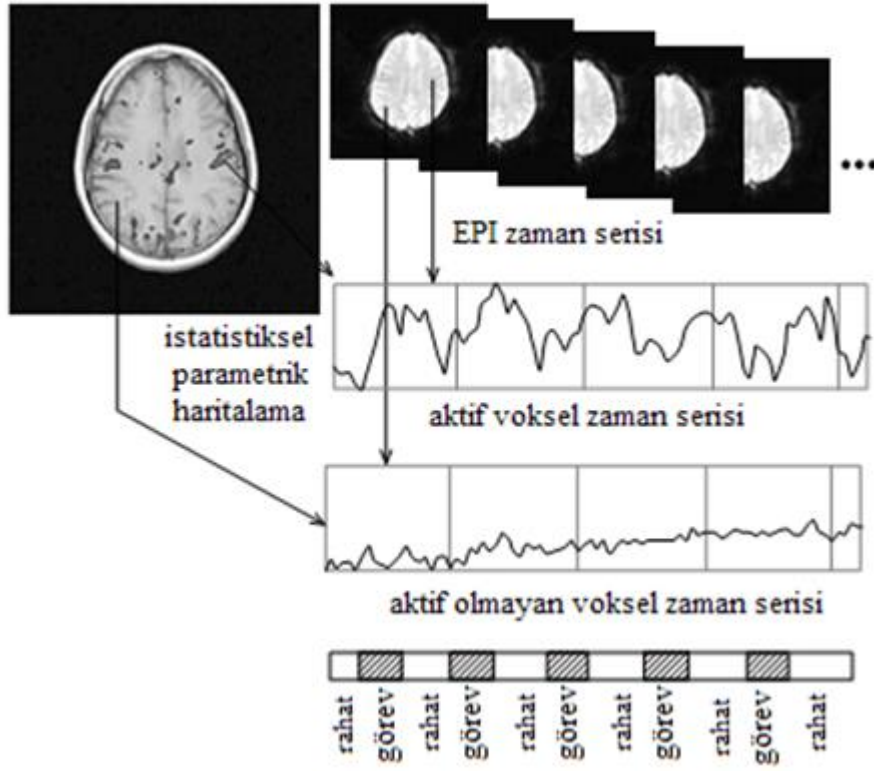
Bu çalışmada analizi yapılan görüntüler 1,5 mm kalınlığında 58 beyin dilimi içermektedir. Dilim alımı; 1-3-5-7-9-11-13-15-17-19-21-23-25-27-29-31-33-35-37-39-41-43-45-47-49-51-53-55-57 2-4-6-8-10-12-14-16-18-20-22-24-26-28-30-32-34-36-38-40-42-44-46-48-50-52-54-56-58 biçiminde yapılmıştır. Birinci oturum, katılımcının uyarın sonucunda yaptığı sol el (LH) hareketi ve rahat durumu verilerini içerir ve LH verisi olarak kaydedilmiştir. İkinci oturum da benzer olarak, sağ el (RH) hareketi ve rahat durumu verilerini içermekte ve RH verisi olarak kaydedilmiştir.

fMRG verilerini analiz etmeden önce deneyle ilişkili olmayan değişkenliği ortadan kaldırmak için hareket düzeltmesi, görüntüye bağdaştırma (coregistration), bölümlendirme, normalizasyon ve yumuşatma gibi ön işleme basamakları gerçekleştirilmiştir. Bu işlemlerden sonra veriler istatistiksel olarak analiz edilerek parametrik haritalama yapılmıştır. SPM işlem basamakları şekil 3.3’te gösterildiği gibi, verinin görüntü formatından (img.) analize uygun formata (niftii) dönüştürülmesinden sonra hareket düzeltmesi (hizalama), görüntüye bağdaştırma, normalizasyon, yumuşatma gibi işlemlerin yapılmasıdır.



Şekil 3.3 fMRG verilerinin önişleme basamakları

Uyarana bağlı olarak MRG sinyal şiddetindeki değişim % 1-3 seviyesinde, yani çok küçük olduğundan herhangi bir vokselde aktivasyonu belirlemek için istatistiksel test tekniklerinin kullanılması şarttır. Uyarı tepkisini iyi takip edebilmek için her 2-3 s içinde tüm dilimlerin görüntüleri hızlı bir şekilde elde edilir (Şekil 3.4). Bu görüntüler sinyal kalitesi olarak düşük ama uyarana verilen tepkiyi takip etme açısından yüksek duyarlılıktadır. Uyarma ve rahat durumuna bağlı olarak MRG sinyal şiddetindeki bu değişim bir zaman serisi biçimindedir. Zaman serileri GLM ile çeşitli test teknikleri kullanılarak bu amaçla kullanılan bilgisayar paket programları ile farklı biçimlerde analize tabi tutulur.

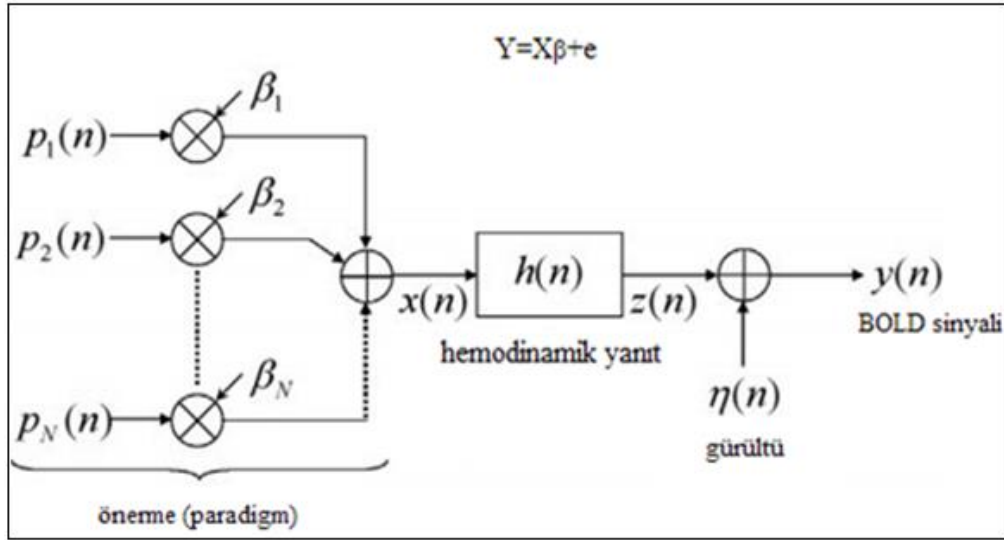


Şekil 3.4 Örnek deney tasarımı ve iki ayrı vokselin uyarmaya bağlı olarak zaman serisi biçiminde elde edilen EPI BOLD tepkisi

3.1 fMRG Veri Analizinde Kullanılan GLM Yöntemi

fMRG verilerinin işlenip istatistiksel parametrik haritalamanın yapılmasında yöntem olarak GLM kullanılmış ve teknik kuramsal temellerde anlatılmıştır.

İstatistiksel inceleme sonucunda ise her bir vokselin bir uyarana karşı tepki verip vermediği hipotezi test edilir. Hipotez testi normal dağılım göz önünde bulundurularak yapılır. Sıfır hipotezi yani H_0 , uyaran sonucunda sinyal değişiminde anlamlı bir değişikliğin olmadığı anlamına gelir. Aktiviteye katılan vokselde ise alternatif hipotez yani H_a geçerlidir. Bu, ortalama değer ile anlamlı bir fark olduğu anlamına gelir. fMRG’de durumlar arasındaki fark anlamına gelen kontrast belirlemede f veya t testi kullanılır. Bu tezde hipotez testi olarak t testi kullanılmıştır. GLM ile parametre tayini şematik olarak şekil 3.5’te verilmiştir.



Şekil 3.5 GLM'nin akış diyagramı

GLM parametrelerinin tahmininde çoğunlukla en küçük kareler yöntemi kullanılmakla birlikte maksimum olabilirlik (ML), kısıtlı maksimum olabilirlik (ReML) de kullanılan yöntemlerdendir. Parametre tahmini, bu tezde kullanılan programda ReML ile yapılmıştır. Normal dağılımda ReML en küçük kareler yöntemi ile aynıdır. Verilerin analizinde kullanılacak ikinci yöntem ise Bayesian tekniğidir. Bu tezde klasik yöntem (GLM ve ReML) ve Bayesian yöntemi ile elde edilen haritalama sonuçları karşılaştırılıp mevcut istatistiksel haritalamanın iyileştirilmesi amaçlanmıştır.

3.2 fMRG Veri Analizinde Kullanılan Bayesian Yöntemi

Kitle parametreleri (θ) genellikle rasgele olmayan sabitlerdir. Bayes yönteminde kitle parametreleri de rasgele değişken olarak göz önüne alınır. Bu parametreler, alabileceği değerlere ilişkin inancın gücünü yansıtan önsel dağılımlara uyan rasgele değişkenlerdir. Bayes yönteminde θ 'nın bir dağılımına (*önsel dağılım ya da prior distribution*) ihtiyaç duyulur. Önsel sezgilerin örneklemden çıkarılan bilgi ile karşılaştırılması yapılır. θ 'nın önsel dağılımının yanında, örneklerin bilgisini de yansıtan bir sonsal dağılım kullanılır.

$X_1, X_2, X_3, \dots, X_n$ örnekleme verildiğinde önce önsel dağılım belirlenir. Daha sonra verilen örneklemden sonsal dağılım bulunur. Sonsal dağılımın beklenen değeri θ parametresinin *Bayes tahmin edicisi*dir. Bayes tahmin edicilerini bulmak için aşağıdaki yol izlenir.

Önce önsel dağılım belirlenir (Örneğin bu dağılım $\pi(\theta)$ olsun). θ verildiğinde örneklemenin olasılık veya olasılık yoğunluk fonksiyonu yazılır. Bu olasılık fonksiyonu $f(x|\theta)$ olsun. X 'ler ile θ 'nın ortak olasılık yoğunluk fonksiyonu da $f(x; \theta) = f(x|\theta) \pi(\theta)$ eşitliğinden elde edilir. X 'ler verildiğinde θ 'nın koşullu dağılımı (posterior ya da sonsal dağılım, $\pi(\theta|X=x)$) bulunarak θ 'nın Bayes tahmin edicisi bu sonsal dağılımın beklenen değeridir. Yani, θ 'nın Bayes tahmin edicisi;

$$\hat{\theta}_B = E(\theta | X_1, X_2, \dots, X_n) \text{ dir.} \quad (3.1)$$

Bir örnek ile konu parametre tahminin açıklanmasına bakılırsa;

θ verildiğinde $X_1, X_2, \dots, X_n$ beklenen değeri θ , varyansı σ^2 olan normal dağılımdan bir örneklem olsun. θ da beklenen değeri μ , varyansı τ^2 olan normal dağılıma sahip bir rasgele değişken olsun (önsel dağılım da normal). Buna göre θ 'nın Bayes tahmin edicisi bulunursa (μ, σ^2, τ^2 biliniyor) Faktörizasyon teoreminden $\bar{X}_n$ örneklem ortalaması θ için yeterlidir. θ verildiğinde $\bar{X}_n$ 'nin koşullu dağılımı da normaldir ($\bar{X}_n \sim N(\theta, \sigma^2/n)$). Buradan $\bar{X}_n$ ve θ 'nın ortak olasılık yoğunluk fonksiyonu $\bar{x} \in \mathbb{R}$ ve $\theta \in \mathbb{R}$ için,

$$\begin{aligned} f(\bar{x}; \theta) &= f(\bar{x}|\theta) \pi(\theta) = \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \exp\left(-\frac{n}{2\sigma^2}(\bar{x} - \theta)^2\right) \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\tau^2}(\theta - \mu)^2\right) \\ &= \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2}(\bar{x} - \theta)^2 - (\theta - \mu)^2\right) \\ &= \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left(-\frac{1}{2\sigma^2}(\theta - \delta(x))^2 - \frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \end{aligned} \quad (3.2)$$

şeklinde yazılabilir. Burada,

$$\delta(x) = \frac{\sigma^2 \bar{x} + (\sigma^2/n)\mu}{\tau^2 + \sigma^2/n} \quad (3.3)$$

dir. $\bar{X}_n$ 'nin marjinal olasılık yoğunluk fonksiyonu da,

$$c = \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} = \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma\tau}} \text{ olmak üzere,}$$

$$\begin{aligned} f_{\bar{X}_n}(\bar{x}) &= \int_{-\infty}^{\infty} f(\bar{x}; \theta) d\theta \\ &= c \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \int_{-\infty}^{\infty} \exp\left(-\frac{1}{2K^2}(\theta - \delta(x))^2\right) d\theta \\ &= c * \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \sqrt{2\pi K^2} \end{aligned}$$

$$= \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{\sqrt{2\pi K^2}}{\sqrt{2\pi\tau^2}}$$

olarak elde edilmiştir.

Bu ifade biraz daha düzenlendiğinde $\bar{X}_n$ 'nin marjinal olasılık yoğunluk fonksiyonu $\bar{x} \in \mathbb{R}$ için

$$\begin{aligned} f_{\bar{X}_n}(\bar{x}) &= \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{\sqrt{2\pi K^2}}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \\ &= \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{K}{\tau} \\ &= \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{\sqrt{\frac{\tau^2 \sigma^2/n}{\tau^2 + \sigma^2/n}}}{\tau} \\ &= \frac{1}{\sqrt{\tau^2 + \sigma^2/n}} \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right) \end{aligned} \quad (3.4)$$

şeklinde yazılabilir.

Yani $\bar{X}_n$ 'nin marjinal dağılımı $\bar{X}_n \sim N(\mu, (\tau^2 + \sigma^2/n))$ dir. Ayrıca $\bar{X}_n = \bar{x}$ olarak verildiğinde θ 'nın koşullu olasılık yoğunluk fonksiyonu (sonsal dağılım) $\theta \in \mathbb{R}$ için,

$$\begin{aligned} \pi(\theta|\bar{x}) &= \frac{f(\bar{x}; \theta)}{f_{\bar{X}_n}(\bar{x})} = \frac{\frac{\sqrt{n}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}} \frac{1}{\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left(-\frac{1}{2K^2}(\theta - \delta(x))^2 - \frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right)}{\frac{1}{\sqrt{\tau^2 + \sigma^2/n}} \exp\left(-\frac{1}{\tau^2 + \sigma^2/n}(\bar{x} - \mu)^2\right)} \\ &= \frac{\sqrt{n}\sqrt{2\pi(\tau^2 + \sigma^2/n)}}{\sqrt{2\pi\sigma^2}\sqrt{2\pi\tau^2}} \exp\left(-\frac{1}{2K^2}(\theta - \delta(x))^2\right) \\ &= \frac{\sqrt{(n\tau^2 + \sigma^2)}}{\sqrt{2\pi\sigma^2\tau^2}} \exp\left(-\frac{1}{2K^2}(\theta - \delta(x))^2\right) \\ &= \frac{1}{\sqrt{2\pi K^2}} \exp\left(-\frac{1}{2K^2}(\theta - \delta(x))^2\right) \end{aligned} \quad (3.5)$$

olarak bulunur. Yani sonsal dağılım da normaldir. $(\theta|\bar{X}_n = \bar{x} \sim N(\delta(x), K^2))$. Dolayısıyla θ 'nın Bayes tahmin edicisi (sonsal dağılımın beklenen değeri),

$$\hat{\theta}_B = \delta(\bar{X}_n) = \frac{\tau^2 \bar{X}_n + (\sigma^2/n)\mu}{\tau^2 + \sigma^2/n}$$

$$= \frac{\sigma^2/n}{\tau^2 + \sigma^2/n} \mu + \frac{\tau^2}{\tau^2 + \sigma^2/n} \bar{X}_n = c_1 \mu + c_2 \bar{X}_n \quad (3.6)$$

şeklinde bulunur (Akdi 2014).

Yukarıda da görüldüğü gibi normal dağılımın θ parametresinin Bayes tahmin edicisi önsel dağılımın beklenen değeri (μ) ile örneklem ortalamasının ($\bar{X}$) bir lineer birleşimidir. Aslında Bayes tahmin edicilerinde bu özellik genellikle geçerlidir. Diğer taraftan normal dağılımın θ parametresinin de normal (önsel ve ya prior) olduğu varsayıldığında, sonsal (posterior) dağılım da normal olarak elde edilir. Ancak sonsal dağılım önsel dağılım ile aynı olmak zorunda değildir.

Bayes tahmin edici genel olarak yanlıdır. Önsel dağılımın seçimine göre değişir. Yansızlık tahmin edicilerde aranan önemli özelliklerden biri olmasına rağmen, bazen yanlı tahmin ediciler tercih edilebilir. Örneğin en çok olabilirlik tahmin edicileri bazen yanlı (asimptotik yansız) olup daha küçük varyanslı olduğundan tercih edilebilir.

3.2.1 Bayes testleri

Bayes çalışmalarının en belirgin özelliği, kitle parametresinin bir rasgele değişken olarak ele alınmasıdır. Kitle parametresi θ bilindiğinde $X_1, X_2, \dots, X_n$ parametre değeri θ olan kitleden bir örneklem olsun. $X_1, X_2, \dots, X_n$ örnekleminin herhangi bir fonksiyonu (tahmin edici, istatistik, estimator) olan T de θ 'nın yeterli bir tahmin edicisi olsun. θ 'nın olasılık veya olasılık yoğunluk fonksiyonu (önsel dağılım) $\pi(\theta)$ olmak üzere $T=t$ gözlendiğinde θ 'nın koşullu dağılımı (sonsal dağılım) $\pi(\theta | T=t)$ ile verilir. Burada amaç, kitle parametresi θ hakkında istatistiki bir çıkarım yapmaktır. Yani θ 'nın θ_0 kümesinin elemanı olup olmadığını test etmektir. Kısaca $H_0 : \theta \in \theta_0$ sıfır hipotezinin $H_a : \theta \in \theta_0^c$ alternatif hipotezine karşı test edilmesidir. Bu hipotez standart test yöntemleriyle yapılabildiği gibi burada Bayes yöntemleri kullanılarak test edilecektir. Bayes test yöntemi daha fazla ayrıntıya girilmeden aşağıda verilmiştir. Sonsal dağılımın olasılık veya olasılık yoğunluk fonksiyonundan,

$$P(\theta \in \theta_0 | X_1 = x_1, X_2 = x_2, \dots, X_n = x_n) \text{ ve}$$

$$P(\theta \in \theta_0^c | X_1 = x_1, X_2 = x_2, \dots, X_n = x_n) \quad (3.7)$$

olasılıkları hesaplanabilir. Bu olasılıklar yerine $P(\theta \in \theta_0 | T=t)$ ve $P(\theta \in \theta_0^c | T=t)$ koşullu olasılıkları da hesaplanır. Buna göre Bayes test kuralı,

$$\phi(\mathbf{x}) = \begin{cases} 1, & P(\theta \in \theta_0^c | \mathbf{X} = \mathbf{x}) \geq P(\theta \in \theta_0 | \mathbf{X} = \mathbf{x}) \\ 0, & \text{d.y.} \end{cases} \quad (3.8)$$

şeklinde oluşturulur. Yani $P(\theta \in \theta_0^c | \mathbf{X} = \mathbf{x}) \geq P(\theta \in \theta_0 | \mathbf{X} = \mathbf{x})$ ise,

$H_0 : \theta \in \theta_0$ sıfır hipotezi reddedilir. θ için yeterli bir tahmin edici T ise Bayes test kuralı,

$$\phi(x) = \begin{cases} 1, & P(\theta \in \theta_0^c | T = t) \geq P(\theta \in \theta_0 | T = t) \\ 0, & \text{d.y.} \end{cases} \quad (3.9)$$

şeklinde de oluşturulabilir (Akdi 2014).

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

4.1 Verilerin Önışlemeye Uygun Formata Dönüştürülmesi

Verilerin analiz edilebilmesi için standart olarak kabul edilen bazı formatlara dönüştürülmesi gerekir. Görüntü formatında kaydedilen fMRG verileri öncelikle uygun analiz formatına dönüştürülür, bu işlem DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) dönüşümü olarak bilinir ve “dicom” formatta önışlemeden geçirilir.

DICOM genellikle her dilimi ayrı olarak saklar. fMRG verileri genellikle dilimlerin konumlarını ve yönlendirmelerini kodlayan DICOM biçimi olarak dışa aktarılır.

DICOM dönüşümü tamamlanan veriler nifti (Neuroimage Informatics Technology Initiative) ya da image+hdr formatına dönüştürülür ve veri sayısı ikiye katlanır. Bu görüntü, fMRG verisinin kendisini içeren bir "img" dosyası ve çeşitli tanımlayıcı bilgiler içeren bir "hdr" dosyası içermektedir.

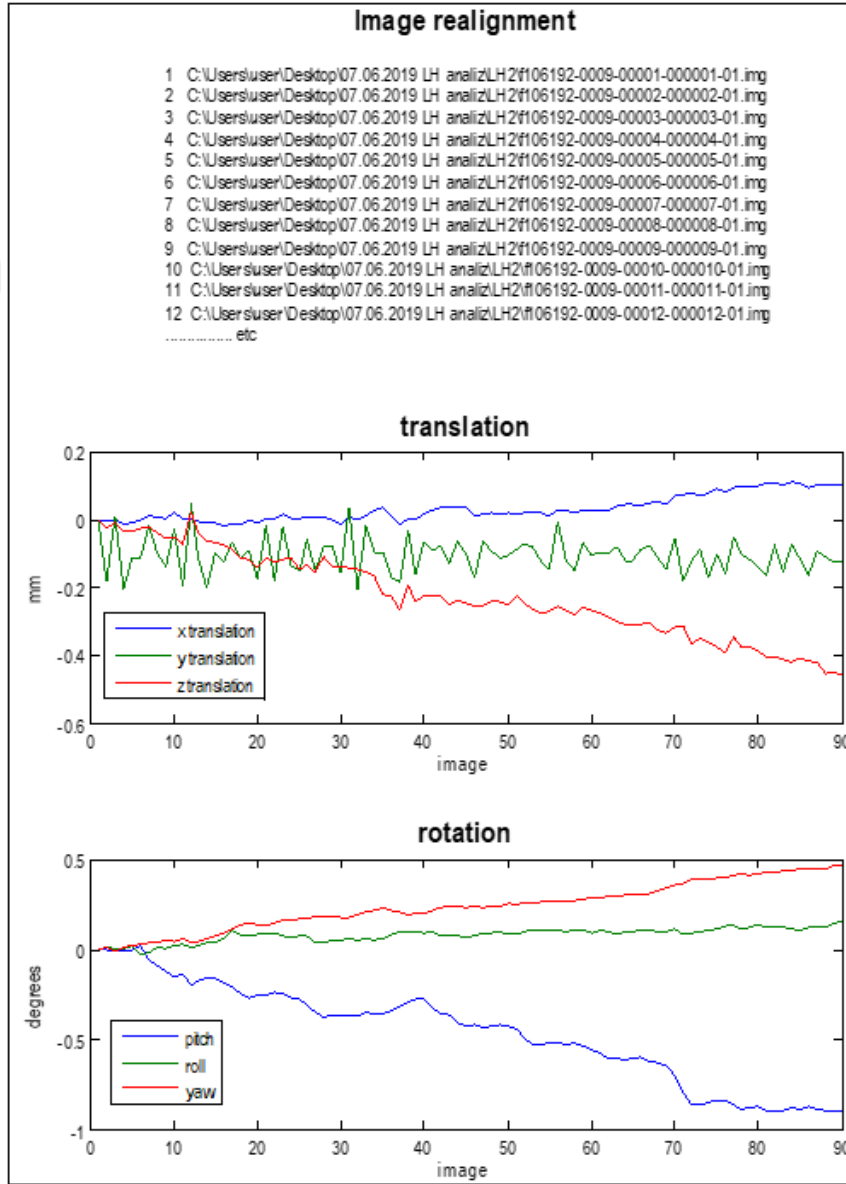
4.2 fMRG Verilerinin Önışlemeden Geçirilmesi

Verilerin istatistiksel olarak analiz edilmesinden önce deneyle ilgili olmayan değişkenlerden temizlenmesi için bir dizi işlem gerçekleştirilir. Bu işlemler hizalama, görüntüye bağdaştırma, bölümleme, normalizasyon ve yumuşatma olarak yapılmıştır. Bunlar fMRG’de önışleme olarak bilinir. Bu bölümde hem sol el (LH) hem de sağ el (RH) verileri için önışleme adımları gerçekleştirilmiş sadece bir veri setine ait önışleme sonuçları devam eden bölümde yer almıştır.

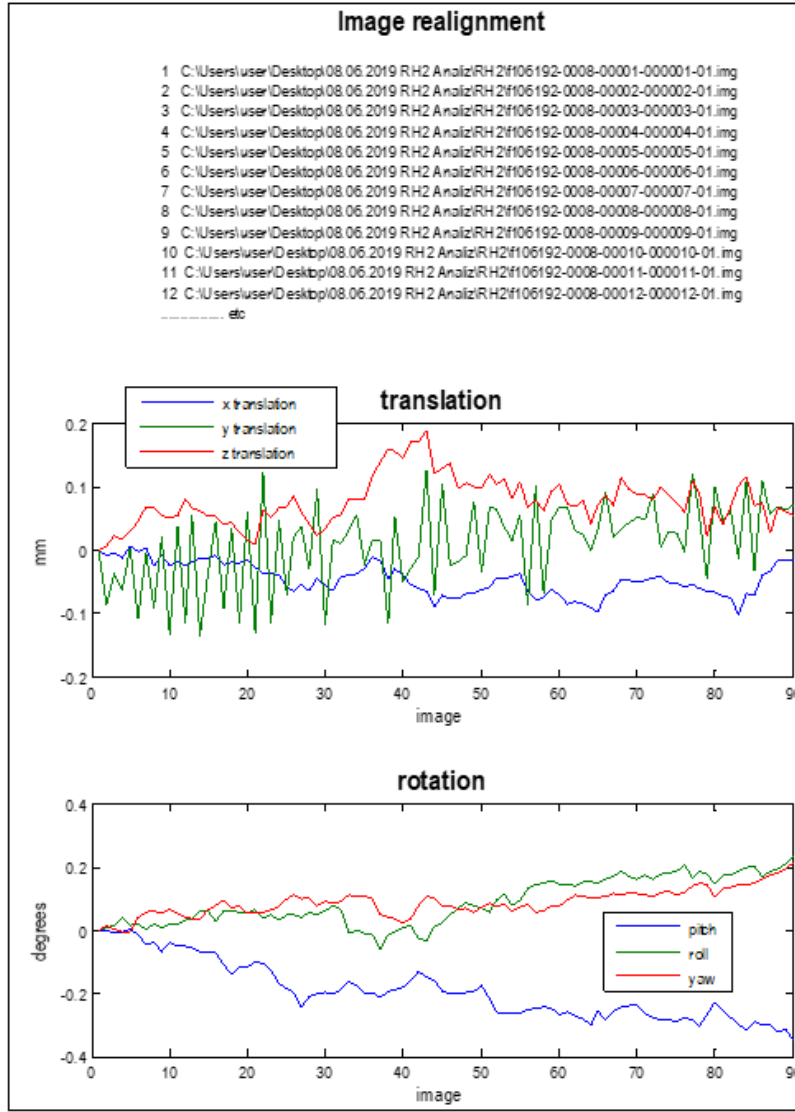
4.3 Verilerin Yeniden Hizalanması

fMRG’de karşılaşılan en önemli sorunlardan birisi kafa hareketidir. Kişinin tarayıcıdaki kafa hareketi tamamen ortadan kaldırılamaz, bu nedenle harekete bağlı etkileri en aza indirmek için geriye dönük hareket düzeltilmesi genellikle ön işlem adımı olarak gerçekleştirilir. Görüntülerden seçilen bir referans görüntüye göre diğer görüntüler (kaynak görüntüler) hizalanır ve hareket etkileri düzeltilir. Kaynağın referansla eşleşmesi için dönüştürülmek üzere, referanstaki her vokselin konumundan, kaynaktan ilgili bir

yere bir eşleme belirlemek gereklidir. Şekil 4.1 ve şekil 4.2’de gösterilen grafikte sol ve sağ el verisi için seçilen referans görüntü 0 alınıp, bu görüntüye göre hareket düzeltmesi yapılmış; x, y, z eksenleri boyunca hareket düzeltmesinin miktarları gösterilmiştir. Hizalanan ve hareket düzeltmesi yapılan görüntüler daha sonra yeni konumlarda yeniden örneklenir.



Şekil 4.1 fMRG deneyindeki sol el hareketi deneyi boyunca kafa hareketine ilişkin öteleme ve dönme düzeltme eğrileri

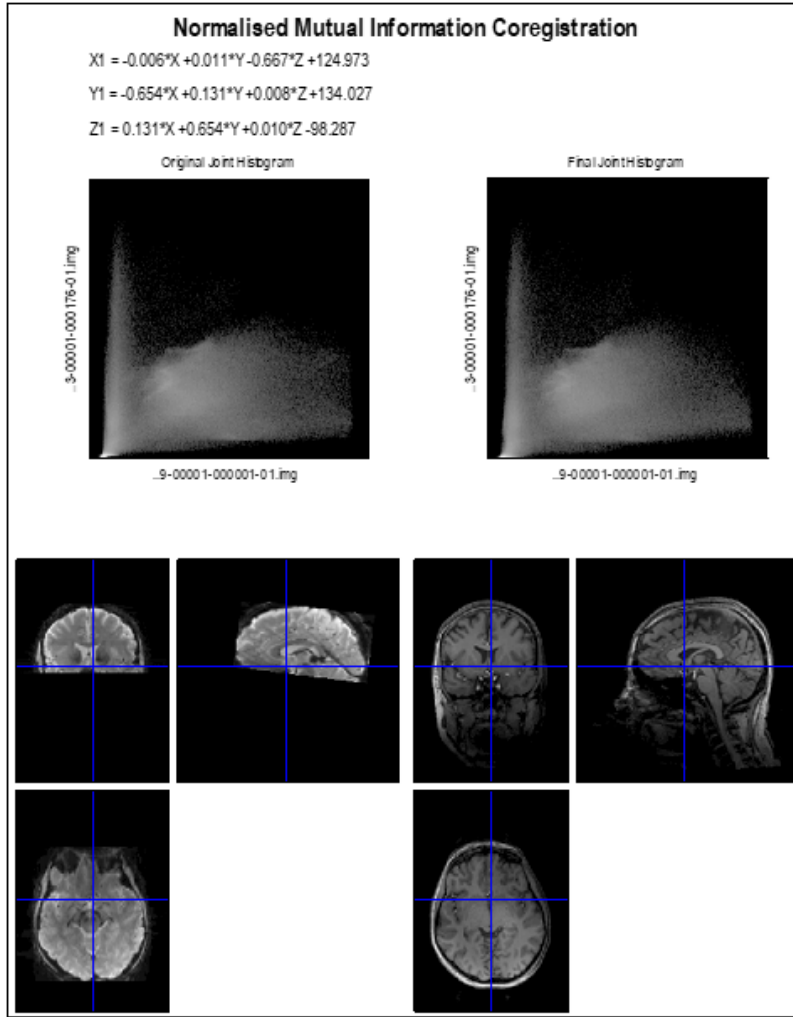


Şekil 4.2 fMRG deneyindeki sağ el hareketi deneyi boyunca kafa hareketine ilişkin öteleme ve dönme düzeltme eğrileri

Tek bir fMRG oturumundan öteleme ve dönme kafa hareketi çizimleri gösterilmiştir. Öteleme etkileri, soldan sağa (x eksen), ileri-geri (y eksen) ve üstten alta doğru (dilim edinme yönünde, z eksen) hareketlerden oluşur. Dönme etkileri, x-ekseni çevresinde (pitch), y-ekseni etrafında (roll) ve z-ekseni etrafında dönüşleri (yaw) kapsar. Üç boyutlu bir katı-cisim dönüşümü durumunda, üç öteleme ve üç dönme olmak üzere haritalama 6 parametre ile tanımlanır. Bu işlemle istatistiksel testin gücü de artmış olur. Program hareket düzeltmesi ile yeniden hizalanan görüntülerden ortalama bir fonksiyonel görüntü oluşturur (meanf). Bu görüntü bir sonraki adım olan görüntüye bağdaştırma aşmasında kullanılmıştır.

4.4 Görüntüye Bağdaştırma (Coregistration)

Görüntüye bağdaştırma işlemi hareket düzeltmesinin devamı olarak yapılan bir diğer önileme adımıdır. Ayrıca yeniden hizalanan görüntülerin konum bilgisinin kişiden alınan anatomik görüntü ile bağdaştırma işlemidir. İki görüntünün uzaysal olarak hizalandırılması için yapılan işleme *görüntüye bağdaştırma* denir. Bir deney sırasında kafa hareket ettiğinde, görüntüdeki ile beyinde karşılık gelen yerler bağdaşmamış olur. Bağdaştırmanın amacı, beyin her zaman aynı konumda olacak şekilde görüntü dizisini ayarlamaktır. Hareket düzeltmesi için, zaman dizilerindeki ardışık görüntülerden oluşturulan ortalama görüntü (meanf) tek bir referans görüntü ile (anatomik) karşılaştırılır (Şekil 4.3).



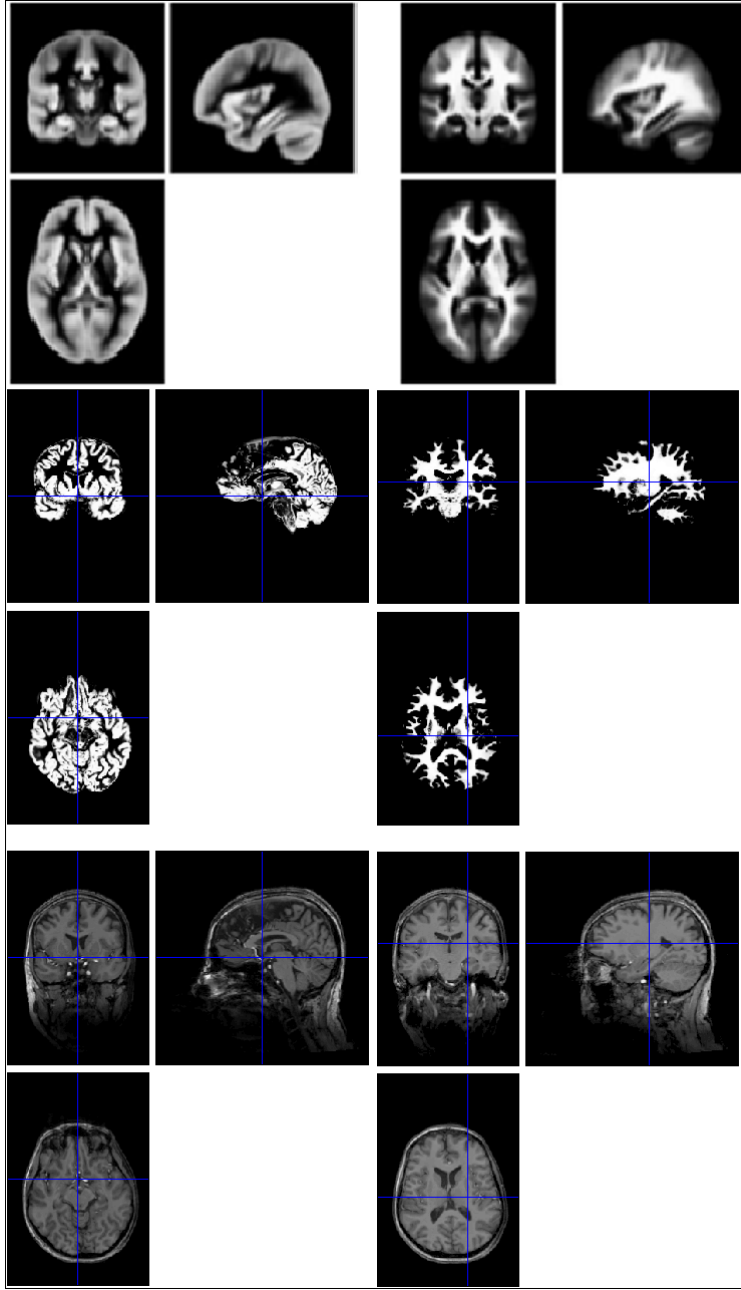
Şekil 4.3 İki görüntünün iyi bir şekilde bağdaştırıldığı karşılıklı bilgi (MI) 2 boyutlu histogramı

Bu önışleme adımımda farkların karesi toplamının minimize edilmesi bu işlemdede kullanılmaz çünkü taramalar eşleştiginde fark çok yüksektir. Bu nedenle, karşılıklı bilgi (Mutual Information-MI) olarak adlandırılan farklı bir maliyet fonksiyonu kullanılır. Joint histogram keskinliğı görüntü hizalaması ile ilişkilidir. Bu işlem sonunda fonksiyonel görüntülerden elde edilen ortalama fonksiyonel görüntü ile yüksek çözünürlüklü anatomik görüntü uzaysal olarak çakıştırılmış olur.

4.5 Beyin Bölgelerinin Bölümlenmesi (Segmentation)

fMRG’de uzaysal çözünürlük düşük olduğu için beyin bölgeleri veya doku ayrımı belirgin değildir. Bu nedenle aynı kişiden alınan yüksek çözünürlüklü anatomik görüntü kullanılarak beyin bölgeleri ayrılır. Örneğın bu işlemle anlamlı sinyal değışikliklerinin gri madde veya beyaz madde için ayrımı mümkün olur.

Şekil 4.4’te gösterildiğı gibi en üst satırda bölünmeyi yönlendirmek için kullanılan doku olasılık haritaları verilmiştir. Ortadaki satırda ise gri ve beyaz maddenin uzaysal olarak normalleştirilmiş doku haritaları verilmiştir.



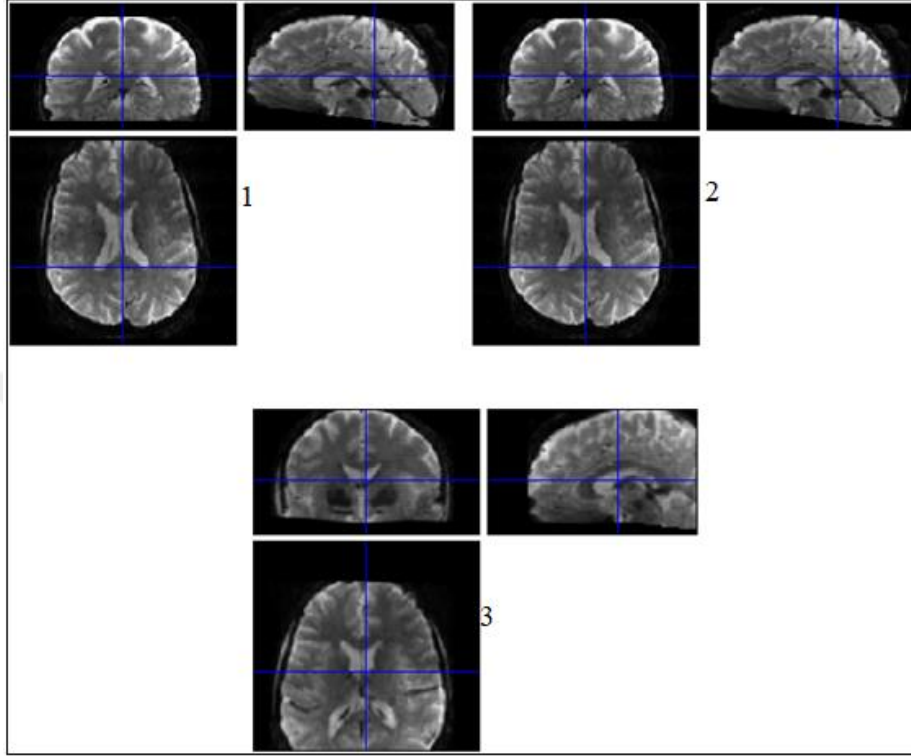
Şekil 4.4 MR görüntülerinde yapılmış bölümlendirme sonuçları

Böylece aynı kişiden alınan anatomik görüntü kullanılarak uzaysal olarak düşük çözünürlüklü fonksiyonel görüntülerde beyin bölgeleri ayırt edilmiş olur.

4.6 Uzaysal Normalizasyon

Bu aşamada yeniden hizalan görüntüler uzaysal olarak normalize edilmiştir. Bu işlem sonucunda verilerin dağılımının daha normalleşmesi sağlanmıştır. Şekil 4.5'te

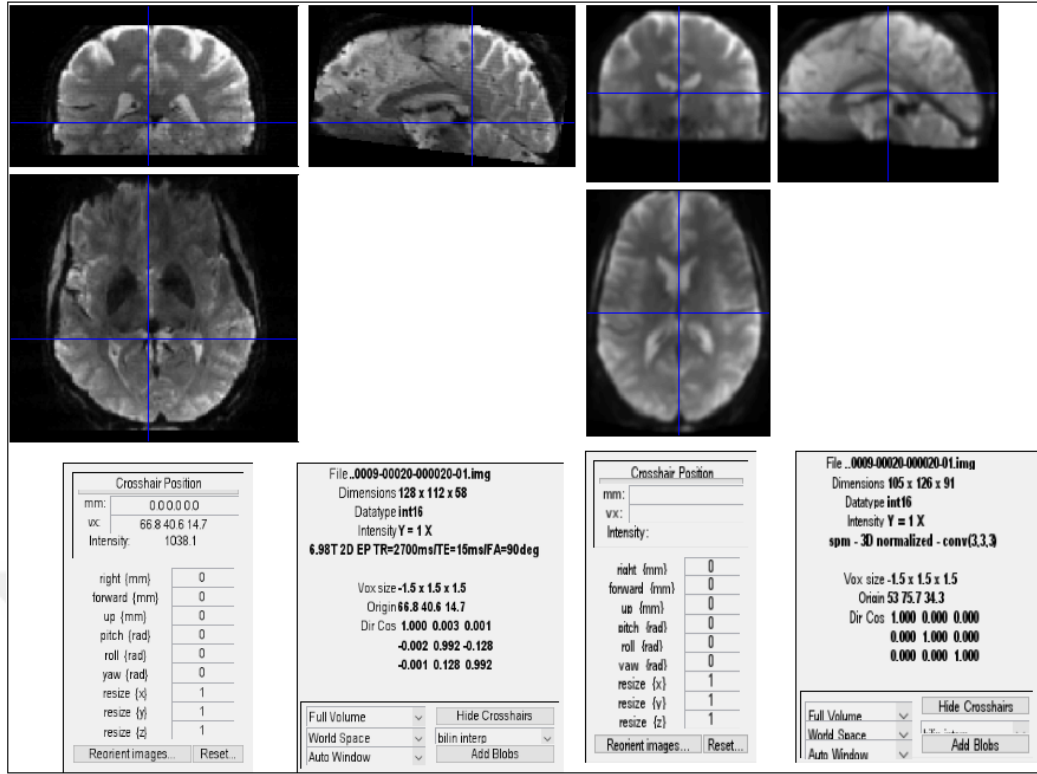
gösterildiği gibi aynı görüntünün (20. görüntü) önişlemeden geçirilmemiş (1), hareket düzeltilmesi yapılmış (2) ve normalize edilmiş (3) sonuçları verilmiştir. Benzer şekilde toplam 90 görüntü için bu işlemler yapılmıştır.



Şekil 4.5 Verideki 20. görüntünün (1) hareket düzeltilmesi (2), normalize edilmiş hali (3)

4.7 Verilerin Yumuşatılması (Smoothing)

fMRG’de yumuşatma miktarı için seçilen büyüklükler farklılık göstermekle birlikte yaygın olarak voksel büyüklüğünün iki katı olacak şekilde seçilmesidir. Bu çalışmada verilere uygulanan yumuşatma işlemi için 3 mm’lik bir kernel uygulanmıştır. Dilim boyutu 1.5 mm olduğundan bu çalışmadaki veriler için FWHM’nin 3 mm olarak seçilmesi uygun görülmüştür. Benzer olarak 90 görüntüye 3 mm’lik yumuşatma işlemi uygulanmıştır.



Şekil 4.6 3 mm’lik yumuşatma sonrası 20. görüntü

Bir görüntünün yumuşatma öncesi ve yumuşatma sonrası şekil 4.6’da gösterilmiştir. Yumuşatma sonrasında görüntüler uzaysal çözünürlüğü düştüğünden daha bulanık hale gelmektedir.

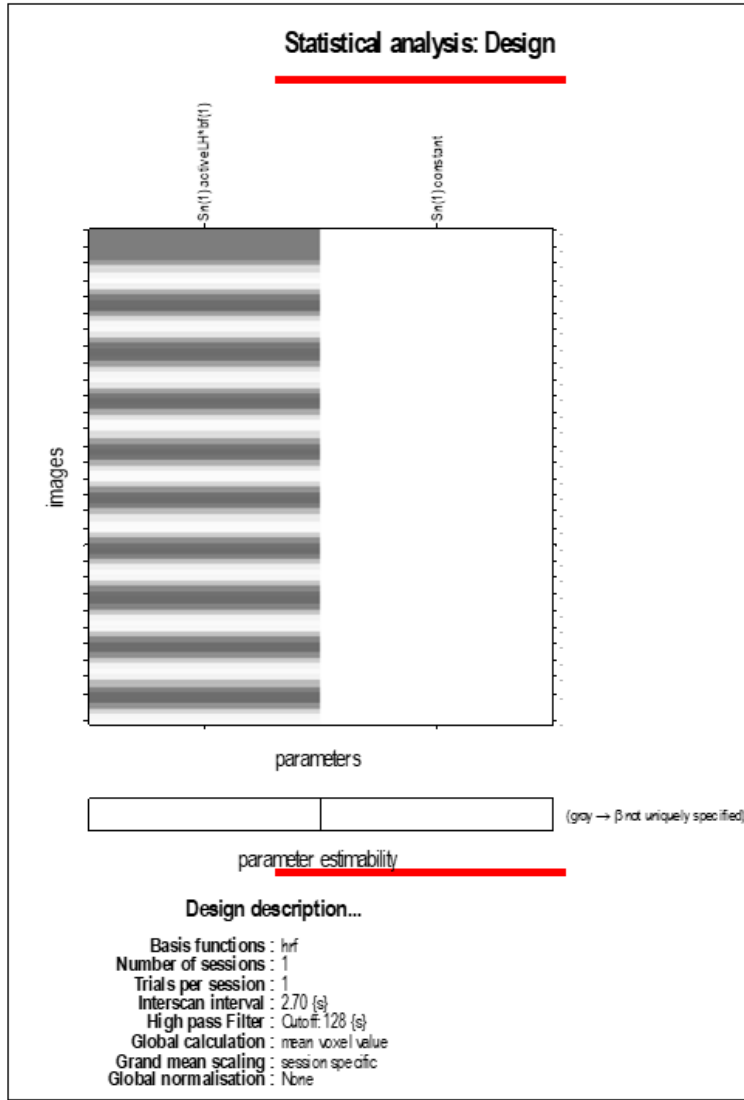
4.8 Sol El Hareketi GLM (Klasik) Analiz Sonuçları

fMRG verileri önışlemeden geçirildikten sonra analiz aşamasına hazır hale gelir. Program uygulamasında analiz aşamaları; model belirleme, parametre tahmini ve kontrast belirleme işlemlerinden oluşur ve bu işlemlerden sonra aktivasyon haritaları elde edilmiştir.

4.8.1 Model belirleme

Model belirlemede deneye ait bilgilerle tasarım matrisi belirlenir. Tasarım matrisi deneysel tasarımı ve uygulanacak hipotez testinin doğasını tanımlar. Bu, her tarama için bir satır ve her etki veya açıklayıcı değişken için bir sütun içerir. Deney onsetleri girilerek elde edilmiş tasarım matrisi ve beyaz sütunla verilen sabit değer gösterilmiştir (Şekil 4.7). Sabit değer görev durumu dışındaki ortalama sinyal değerini ifade eder. Model, deney

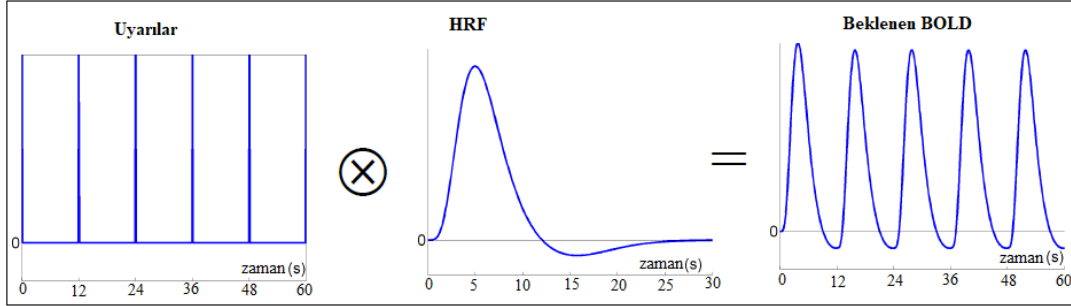
tasarımı ile uyumlu olarak 10 blok dinlenme, 10 blok görev durumu olacak şekilde elde edilmiştir. Tasarım ile deneyin uyumlu olması sonuçların güvenilirliği açısından önemlidir.



Şekil 4.7 Deney onsetleri girilerek elde edilmiş tasarım matrisi

Uyaranlar matematiksel olarak, bir olayın başlangıcını veya temel fonksiyonlarla bir dönemin başladığını gösteren bir dizi delta (*stick*) veya “*box car*” fonksiyonunu (u) birleştirerek modellenir. Bu temel fonksiyonlar ölçülen hemodinamik cevabı girdilere modeller.

Bu HRF'nin hipotetik olarak aktive edilmiş bir bölgede zaman içindeki fMRG sinyalinin gelişimini temsil edecek şekilde modellenmesi anlamına gelir. Şekil 4.8'de *box car* uyaran modelinin HRF ile konvolüsyonu gösterilmiştir. BOLD sinyali;



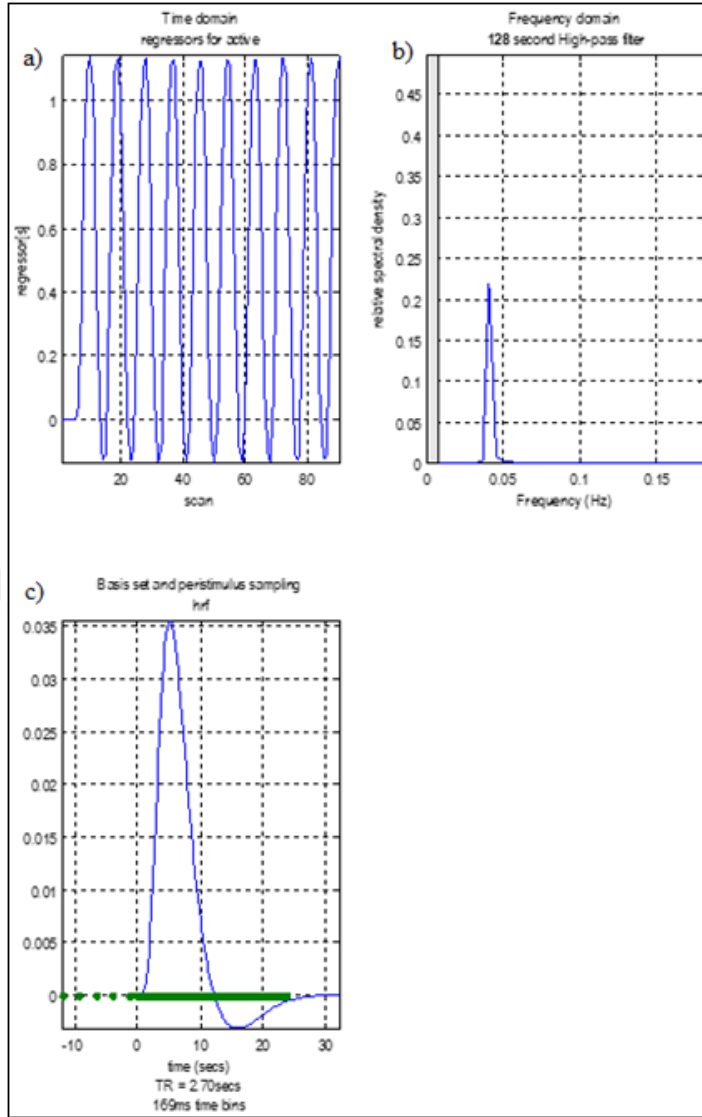
Şekil 4.8 “Box car” modelinin HRF ile konvolüsyonu

İnput fonksiyonu (box car U) $\otimes$ uyarı yanıt fonksiyonu (HRF) = Beklenen BOLD sinyali

$$f \otimes g(t) = \int_0^t f(\tau) g(t - \tau) d\tau$$

ifadesi ile verilir. Model belirleme aşamasındaki bu işlem sonucunda elde edilen aktif regresöre ait zaman serisi ve konvolüsyonu için kullanılan HRF fonksiyonu şekil 4.9’da gösterilmiştir. Bununla birlikte her vokselde bulunan zaman serileri, düşük frekanslı karışıklıkları gidermek için 1/128 Hz’de yüksek geçişli filtrelendi.

Şekil 4.9’da görüldüğü gibi frekans grafiğinin grileşmiş kısmı, kaldırılmış olan frekansları gösterir. Frekans bölgesi grafiği, "aktif" regresörün frekans içeriğinin, yüksek geçiren filtre (HPF) tarafından kesilen frekansların üstünde olduğunu gösterir.



Şekil 4.9 a) Aktif regresör zaman serisi b) Aktif regresörün bir frekans bölgesi grafiği c) Varsayılan nöronal aktiviteyi hemodinamik aktiviteye dönüştürmek için kullanılan temel fonksiyon (hrf)

Frekans bölgesi grafiği, deneysel varyansın yüksek geçişli filtreleme ile kaldırılmadığını kontrol etmek için yararlıdır.

4.8.2 Parametre tahmini

GLM parametre tahmini yapılırken kısıtlı maksimum olabilirlik (ReML) yöntemi kullanılmıştır. Sonraki bölümde her bir parametrenin etkisi t testi kullanılarak belirlenmiş, aktif durumun dinlenme durumundan anlamlı olarak değişiklik gösterdiği bölgeler işaretlenmiştir. Böylece parametre etkileri anatomik görüntü üzerine bindirilerek renkli aktivasyon haritaları elde edilmiştir (SPMs).

Parametre tahmini yapılırken hata korelasyon yapısının her vokselde aynı olduğu varsayımı yapılmıştır. Bu korelasyon, bir AR(1) modeli kullanılarak belirtilir. AR(1) yapısı için gürültü bileşeni aşağıdaki gibi üretilir (Chatfield 2000).

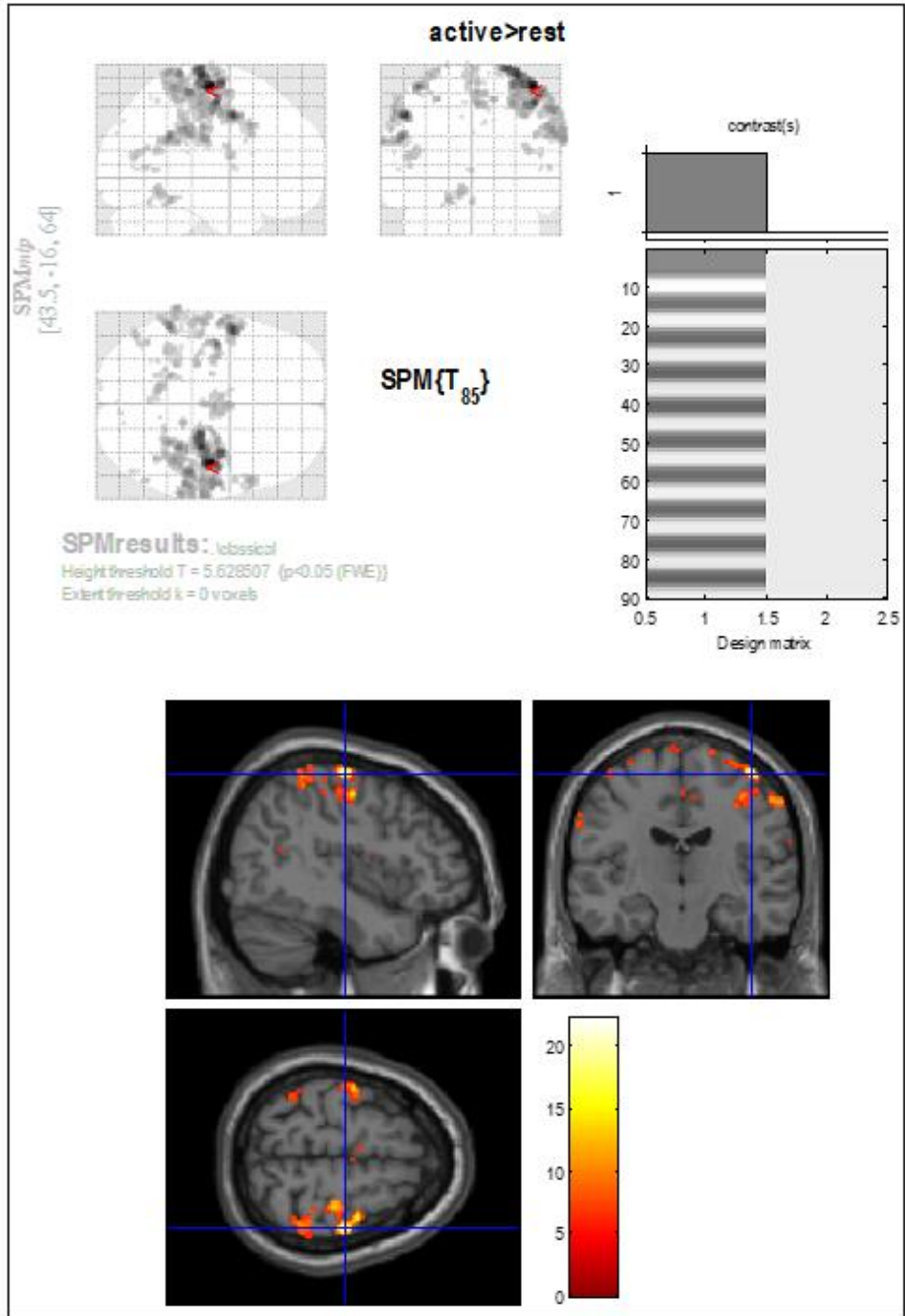
$$\varepsilon_t = \xi_t + \phi\varepsilon_{t-1}$$

4.8.3 Kontrast belirleme ve aktivasyon haritaları

Parametre tahmini yapıldıktan sonra, spesifik parametreler t veya f istatistiği ile kontrast kullanılarak test edilir. Burada t testi kullanılarak aktif durumun dinlenim durumundan büyük olduğu bölgeler işaretlenmiştir.

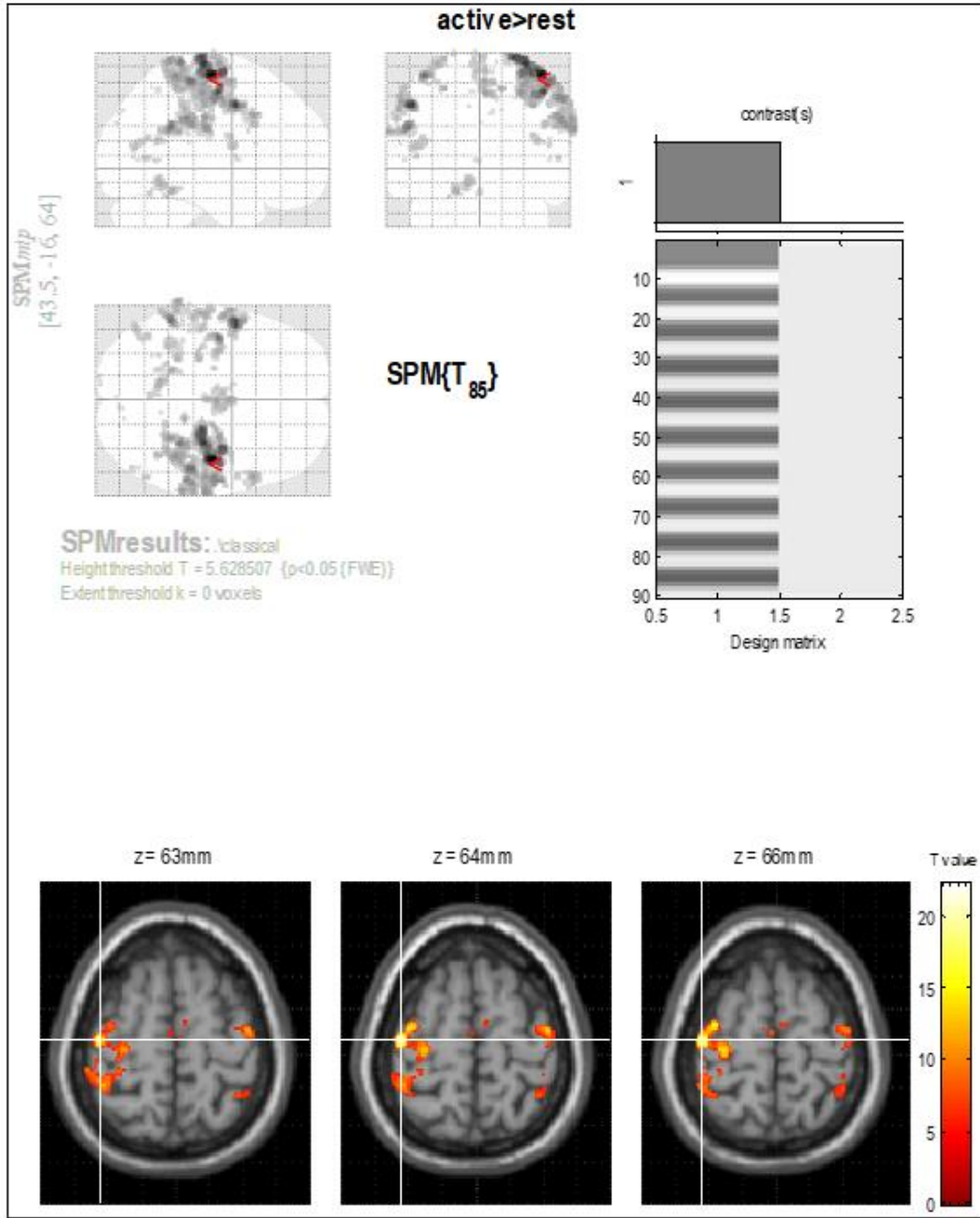
Şekil 4.10 ve şekil 4.11’de gösterildiği gibi sol el tıklatma sonucunda beynin sağ motor korteksinde aktivasyon elde edilmiştir. En kuvvetli aktivasyon x,y,z (43.5, -16, 64) konumunda ölçülmüştür.

Sol el hareketi ile kaydedilen veriler 3 mm’lik bir yumuşatmadan sonra analiz edilmiştir. Devam eden bölümlerde ise yumuşatmanın uygulanmadığı Bayesian analizi sonuçları yer almış ve iki yöntem ile elde edilen haritalar karşılaştırılmıştır.



Şekil 4.10 Sol el hareketi ile aktif olan vokseller

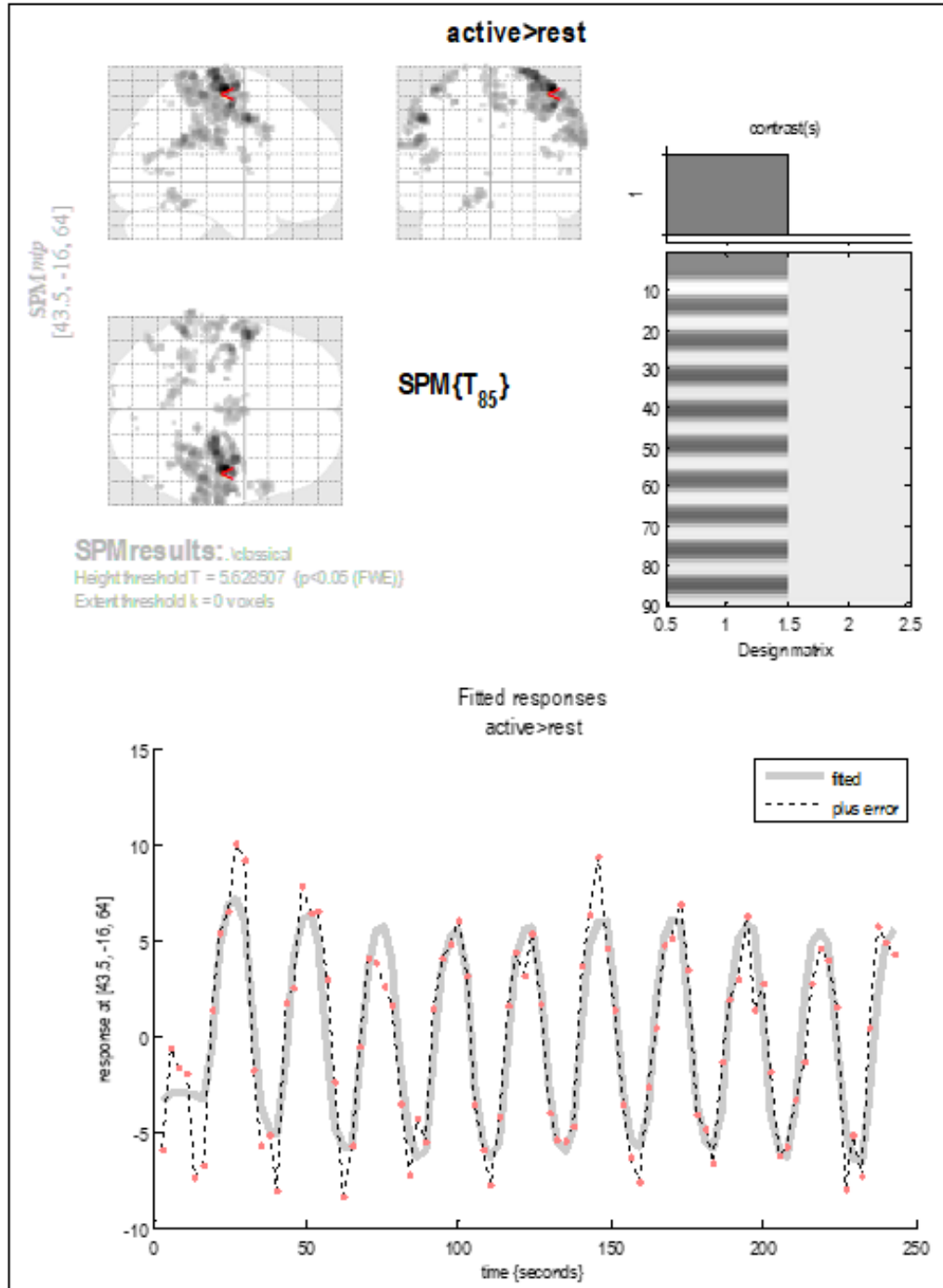
Şekil 4.10’da gösterildiği maksimum sinyalin ölçüldüğü konum seçilerek çıkarılmış aktivasyon haritası verilmiştir. Programda konum bilgisi değiştirilerek beyindeki aktivasyon değişimi görülebilmektedir.



Şekil 4.11 Aktivasyonun komşu 3 dilimde değişimi

$p < 0.05$ için işaretlenen aktif beyin bölgeleri komşu dilimler seçilerek şekil 4.11’de gösterildiği gibi farklı beyin dilimleri üzerinde aktivasyonu görmek mümkündür. Böylelikle birbirine komşu dilimlerde aktivasyon örgüsünün nasıl değiştiği de görülebilmektedir.

Kullanılan program ile her bir vokselin zaman serisine ulaşılabilir. Ayrıca ilgilenilen bölge (ROI) uygulaması ile vokal grupları da ayrıca incelenebilir. Kullanılan program özelliklerine göre bu aktivasyon 3 boyutta da gösterilebilir.



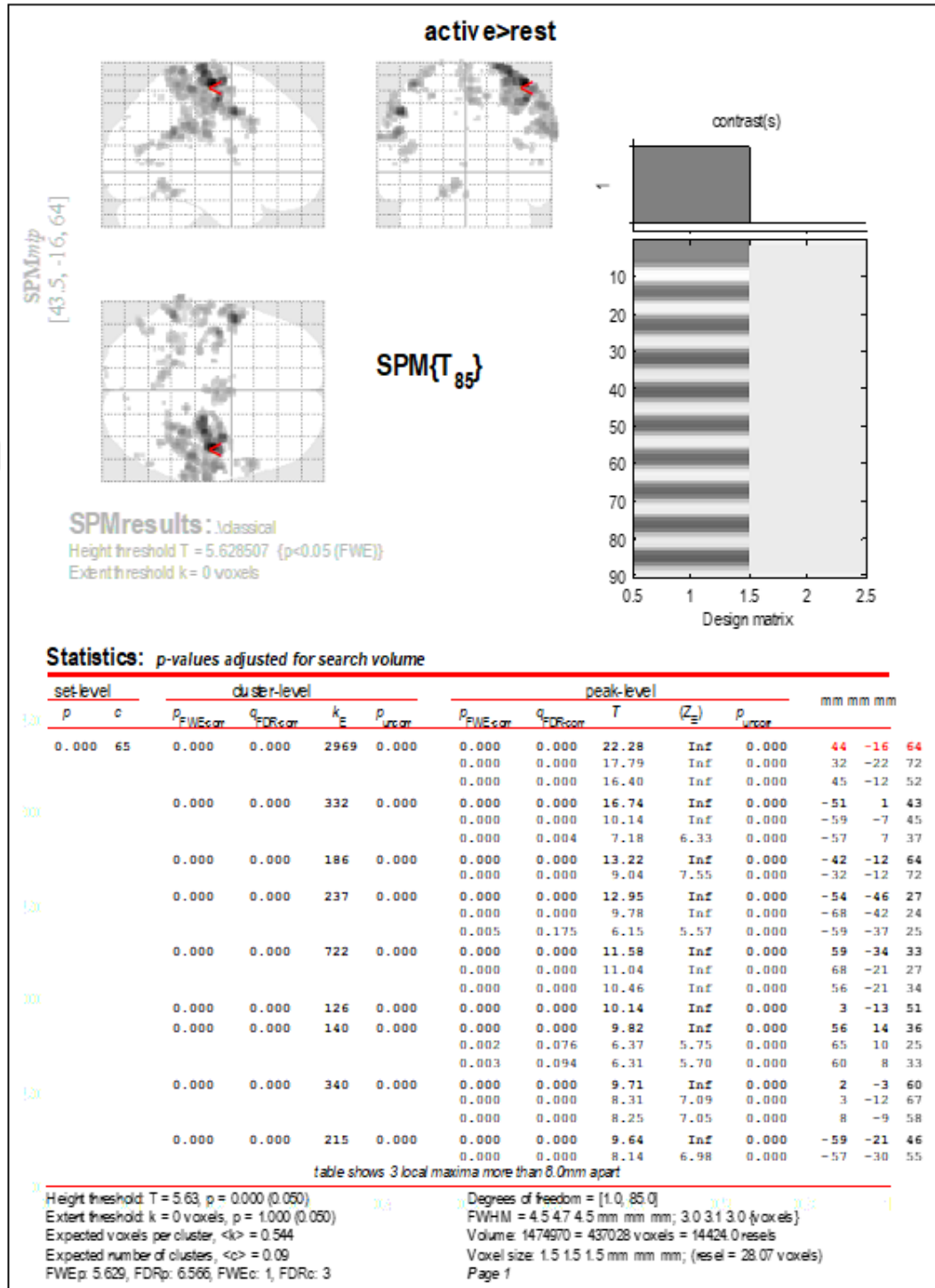
Şekil 4.12 Seçilen x,y,z konumundaki vokal için gösterilen aktivasyona ait zaman serisi

fMRG’de aktivasyona model ve ölçümün uyumuna bakılarak karar verilir. Şekil 4.12’de gösterildiği gibi aktif bölge için elde edilen zaman serisinde model ile sonuçların uyumlu olduğu görülmektedir. Yani uyaran varlığında sinyalde bir tepe gözlemlenirken dinlenme durumunda sinyalde çukurluk görülmektedir. Grafikte zaman serisi, hataların eklenmesi ile çizilmiştir.

SPM’de analiz edilen ve aktivasyon gösteren voksellere ait istatistiksel bilgiler çizelge 4.1’de verilmiştir. Bu çizelgelerde yerel maksimumları gösteren vokselle ya da voksel grupları yer almaktadır. Bu, seçilen bir anlamlılık seviyesinin üzerindeki tüm kümelerin yanı sıra bir küme içindeki ayrı maksimumları da listeler.

Çizelgede x, y, z (mm), her bir maksimum için MNI uzayındaki koordinatları, pik seviyesi sıfır hipotezi altında p veya arama hacmi için düzeltilmemiş (*family wise error*-FWE, *false discovery rate*-FDR) / düzeltilmiş (FWE - FDR) değerlerini göstermektedir. Benzer şekilde çizelgede küme seviyesi; daha fazla sayıda voksel içeren bir küme için p, FWE ya da FDR değerlerinin gösterirken, set seviyesi; daha fazla sayıda küme içeren bir set için p, FWE ya da FDR’yi gösterir.

Çizelge 4.1 Aktif voksellere ait klasik metod istatistik sonuçları



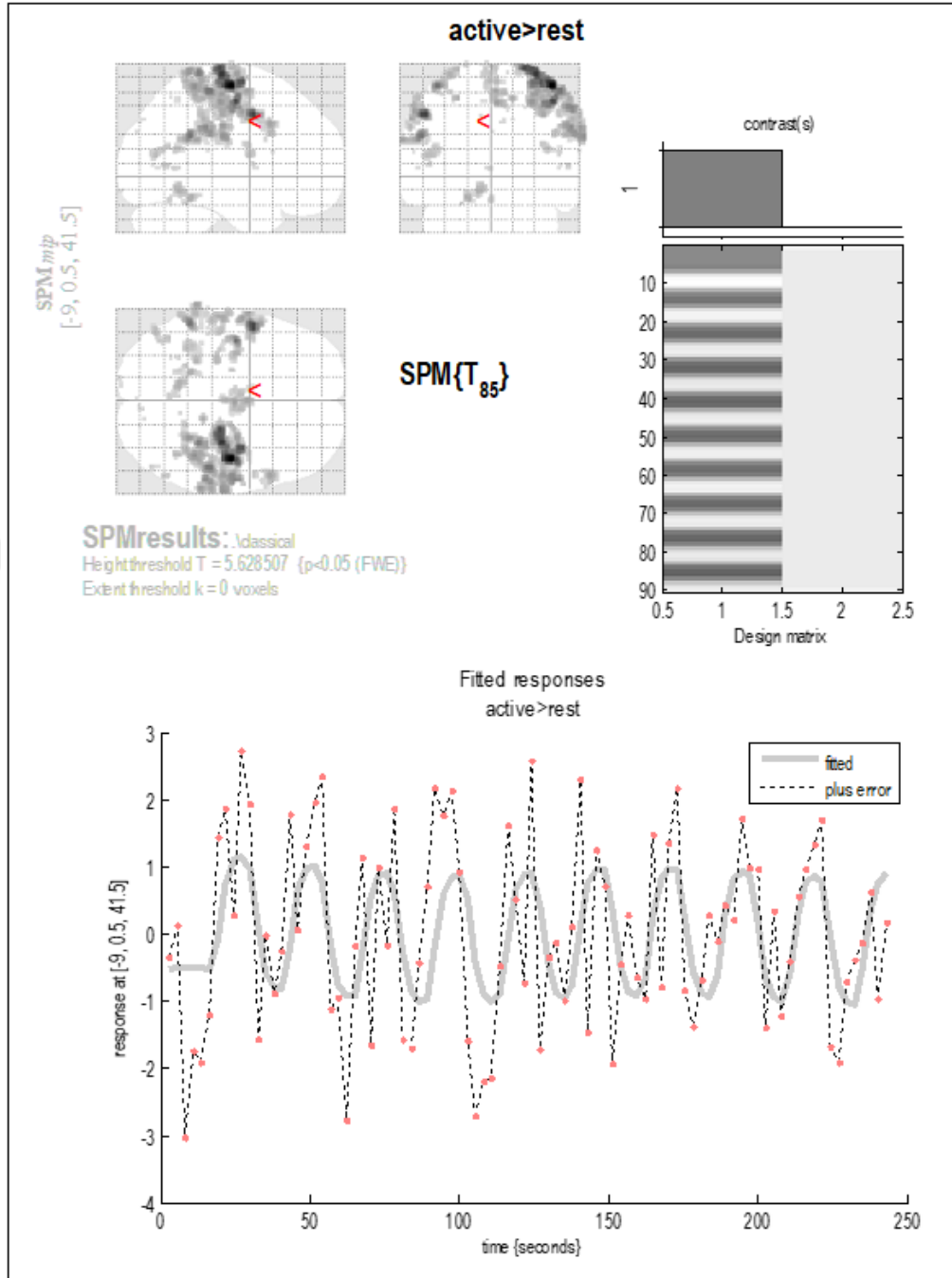
Çizelge 4.1 Aktif voksellere ait klasik metod istatistik sonuçları (devamı)

Statistics: <i>p-values adjusted for search volume</i>												
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm	
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWEcorr}	<i>q</i> _{FDRcorr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWEcorr}	<i>q</i> _{FDRcorr}	<i>T</i>	(<i>Z</i> _E)	<i>p</i> _{uncorr}		
		0.000	0.000	82	0.000	0.000	0.000	7.98	6.87	0.000	-48	-24 42
		0.000	0.000	24	0.000	0.000	0.000	9.10	7.58	0.000	-9	-55 -13
		0.000	0.000	40	0.000	0.000	0.000	8.91	7.47	0.000	15	-37 54
		0.000	0.000	21	0.000	0.000	0.000	8.88	7.45	0.000	-18	-46 -19
		0.000	0.000	35	0.000	0.000	0.000	8.64	7.30	0.000	-27	-42 55
		0.000	0.000	28	0.000	0.000	0.000	8.51	7.22	0.000	41	-57 18
		0.000	0.000	49	0.000	0.000	0.000	8.51	7.21	0.000	-62	-18 33
		0.000	0.000	95	0.000	0.000	0.000	8.38	7.13	0.000	-27	-27 75
		0.000	0.000	135	0.000	0.000	0.001	8.22	7.03	0.000	-48	-73 13
		0.000	0.000	46	0.000	0.000	0.001	7.55	6.58	0.000	-44	-63 19
		0.001	0.016	4	0.010	0.000	0.000	8.11	6.96	0.000	-36	-49 64
		0.000	0.000	35	0.000	0.002	0.068	6.40	5.77	0.000	-35	-42 72
		0.000	0.000	17	0.000	0.021	0.509	5.83	5.33	0.000	-27	-40 76
		0.000	0.002	7	0.001	0.000	0.000	7.99	6.88	0.000	-47	-1 13
		0.000	0.000	11	0.000	0.000	0.001	7.64	6.65	0.000	-24	-49 -22
		0.000	0.001	9	0.000	0.000	0.002	7.34	6.44	0.000	39	-3 21
		0.000	0.001	8	0.001	0.000	0.003	7.26	6.39	0.000	54	2 45
		0.000	0.001	15	0.000	0.000	0.003	7.25	6.38	0.000	-62	-16 39
		0.000	0.001	12	0.000	0.000	0.004	7.15	6.31	0.000	57	-66 6
		0.000	0.001	8	0.001	0.000	0.005	7.10	6.27	0.000	-20	-15 78
		0.000	0.001	15	0.000	0.000	0.006	7.06	6.24	0.000	62	-6 39
		0.000	0.001	12	0.000	0.000	0.006	7.03	6.22	0.000	-50	-25 24
		0.000	0.000	12	0.000	0.000	0.008	6.96	6.17	0.000	-2	-63 -20
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart												
Height threshold: T = 5.63, p = 0.000 (0.050)						Degrees of freedom = [1.0, 85.0]						
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.050)						FWHM = 4.5 4.7 4.5 mm mm mm; 3.0 3.1 3.0 (voxels)						
Expected voxels per cluster, <k> = 0.544						Volume: 1474970 = 437028 voxels = 14424.0 resels						
Expected number of clusters, <c> = 0.09						Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm (resel = 28.07 voxels)						
FWEp: 5.629, FDRp: 6.566, FWEc: 1, FDRc: 3						Page 2						

Statistics: <i>p-values adjusted for search volume</i>												
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm	
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWEcorr}	<i>q</i> _{FDRcorr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWEcorr}	<i>q</i> _{FDRcorr}	<i>T</i>	(<i>Z</i> _E)	<i>p</i> _{uncorr}		
		0.000	0.000	15	0.000	0.000	0.010	6.91	6.14	0.000	-65	-40 37
		0.000	0.000	22	0.000	0.000	0.014	6.81	6.06	0.000	-20	-55 -14
		0.000	0.001	8	0.001	0.000	0.016	6.79	6.05	0.000	-48	1 7
		0.000	0.008	5	0.005	0.000	0.022	6.70	5.99	0.000	50	-76 15
		0.000	0.000	15	0.000	0.001	0.026	6.65	5.95	0.000	-62	-34 43
		0.000	0.001	10	0.000	0.001	0.034	6.58	5.90	0.000	-3	-58 4
		0.000	0.001	9	0.000	0.001	0.036	6.57	5.89	0.000	-32	-12 60
		0.002	0.035	3	0.023	0.001	0.057	6.45	5.80	0.000	35	-6 55
		0.000	0.005	6	0.002	0.003	0.095	6.31	5.70	0.000	-56	-22 22
		0.005	0.071	2	0.056	0.005	0.159	6.17	5.60	0.000	42	-27 66
		0.001	0.016	4	0.010	0.005	0.159	6.17	5.59	0.000	8	-82 39
		0.015	0.163	1	0.163	0.006	0.195	6.11	5.55	0.000	11	-54 73
		0.005	0.071	2	0.056	0.009	0.271	6.03	5.48	0.000	-9	-99 -13
		0.001	0.016	4	0.010	0.011	0.309	5.99	5.45	0.000	-56	-19 37
		0.000	0.008	5	0.005	0.012	0.336	5.96	5.43	0.000	-30	-55 54
		0.000	0.008	5	0.005	0.013	0.346	5.95	5.43	0.000	-33	-48 60
		0.005	0.071	2	0.056	0.014	0.386	5.92	5.40	0.000	-14	-100 -13
		0.000	0.002	7	0.001	0.015	0.391	5.92	5.40	0.000	-39	-37 66
		0.001	0.016	4	0.010	0.016	0.415	5.90	5.39	0.000	57	10 25
		0.015	0.163	1	0.163	0.016	0.420	5.89	5.38	0.000	-47	-33 39
		0.015	0.163	1	0.163	0.018	0.450	5.87	5.37	0.000	24	-10 48
		0.015	0.163	1	0.163	0.020	0.497	5.84	5.34	0.000	0	-87 30
		0.005	0.071	2	0.056	0.020	0.497	5.84	5.34	0.000	50	-19 19
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart												
Height threshold: T = 5.63, p = 0.000 (0.050)						Degrees of freedom = [1.0, 85.0]						
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.050)						FWHM = 4.5 4.7 4.5 mm mm mm; 3.0 3.1 3.0 (voxels)						
Expected voxels per cluster, <k> = 0.544						Volume: 1474970 = 437028 voxels = 14424.0 resels						
Expected number of clusters, <c> = 0.09						Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm (resel = 28.07 voxels)						
FWEp: 5.629, FDRp: 6.566, FWEc: 1, FDRc: 3						Page 3						

Çizelge 4.1 Aktif voksellere ait klasik metod istatistik sonuçları (devamı)

Statistics: p-values adjusted for search volume												
set-level		cluster-level				peak-level					mm mm mm	
p	c	p _{FWEcorr}	q _{FDRcorr}	k _E	p _{uncorr}	p _{FWEcorr}	q _{FDRcorr}	T	(Z _p)	p _{uncorr}		
		0.005	0.071	2	0.056	0.021	0.501	5.84	5.34	0.000	-9	-1 79
		0.015	0.163	1	0.163	0.021	0.501	5.84	5.34	0.000	15	-81 39
		0.005	0.071	2	0.056	0.021	0.509	5.83	5.33	0.000	-6	-3 52
		0.005	0.071	2	0.056	0.027	0.623	5.77	5.29	0.000	50	-72 4
		0.015	0.163	1	0.163	0.029	0.654	5.76	5.28	0.000	-9	1 42
		0.015	0.163	1	0.163	0.031	0.687	5.74	5.26	0.000	65	-33 16
		0.015	0.163	1	0.163	0.033	0.721	5.73	5.25	0.000	60	-28 46
		0.015	0.163	1	0.163	0.033	0.721	5.73	5.25	0.000	-66	-33 22
		0.015	0.163	1	0.163	0.034	0.727	5.72	5.25	0.000	-51	-33 60
		0.015	0.163	1	0.163	0.037	0.788	5.70	5.23	0.000	51	-75 6
		0.005	0.071	2	0.056	0.040	0.841	5.68	5.22	0.000	-57	2 4
		0.015	0.163	1	0.163	0.041	0.857	5.67	5.21	0.000	-60	16 15
		0.015	0.163	1	0.163	0.042	0.857	5.67	5.21	0.000	-3	-15 63
		0.015	0.163	1	0.163	0.049	0.984	5.63	5.18	0.000	-29	-61 55
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart												
Height threshold: T = 5.63, p = 0.000 (0.050)					Degrees of freedom = [1.0, 85.0]							
Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.050)					FWHM = 4.5 4.7 4.5 mm mm mm; 3.0 3.1 3.0 {voxels}							
Expected voxels per cluster, <k> = 0.544					Volume: 1474970 = 437028 voxels = 14424.0 resels							
Expected number of clusters, <c> = 0.09					Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 28.07 voxels)							
FWEp: 5.629, FDRp: 6.566, FWEc: 1, FDRc: 3					Page 4/4							



Şekil 4.13 Seçilen aktif olmayan bir vokselle için zaman serisi

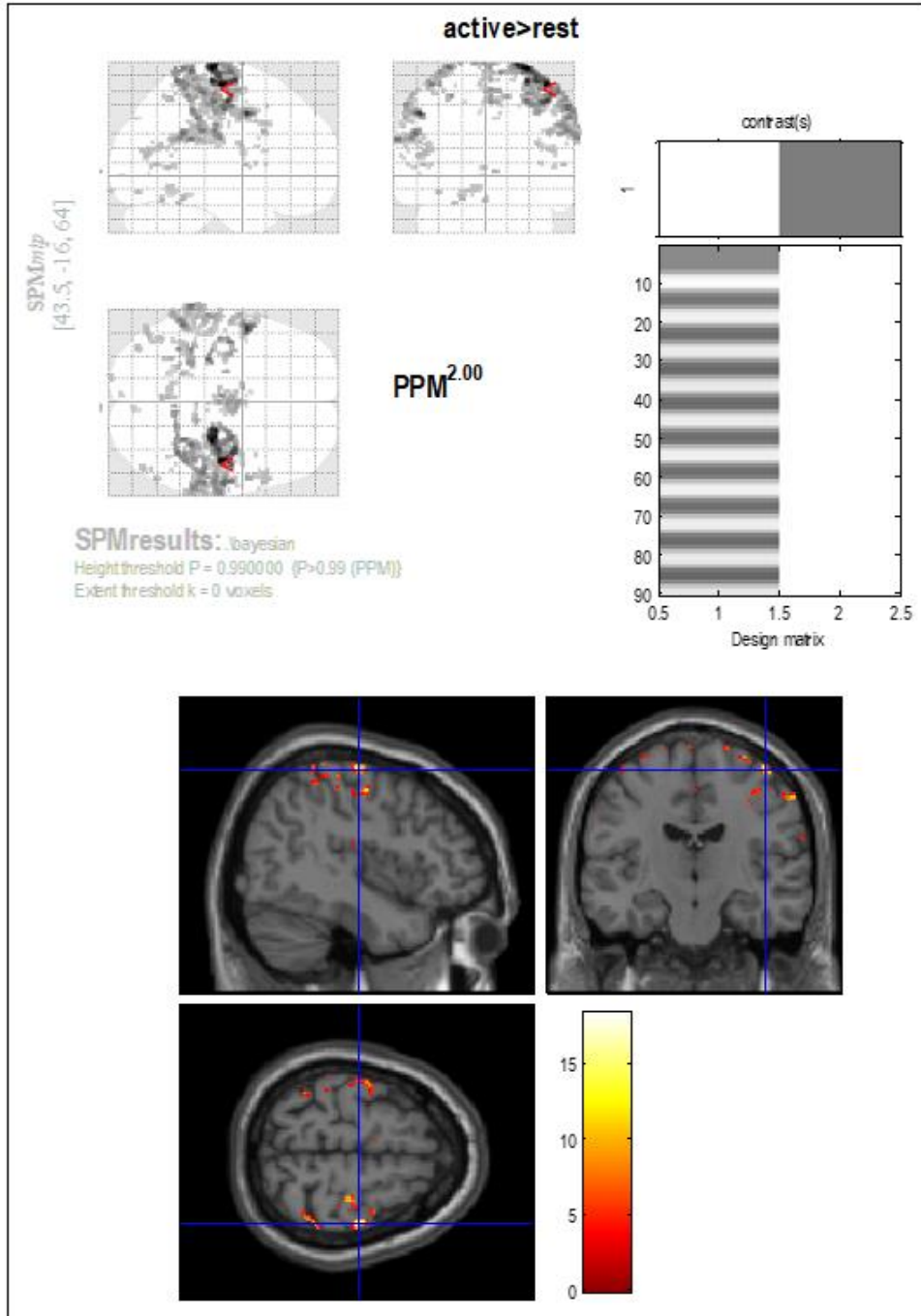
Aktif bölge ve aktif olmayan bölgelerdeki voksellere ait zaman serileri arasındaki farkın görülmesi bakımından aktivasyonun olmadığı konum bilgilerinde elde edilen zaman serisinde model ve ölçülen değerin uyumsuzluğu şekil 4.13'te görülmektedir. Model ile ölçülen sinyal arasında çok fazla aykırı değer görülmektedir.

4.9 Sol El Hareketi Bayesian Analiz Sonuçları

Bu kısımda model parametreleri Varyasyonel Bayes yöntemi kullanılarak tahmin edilmiştir. Bayesian analizi, sinyaldeki uzaysal düzenliliğin yumuşatma yapmadan verilerden tahmin edildiği bir uzaysal önseli kullanır. Bu yöntem, fMRG gürültü süreçleri için regresyon katsayıları ve AR(P) modelleri için uzaysal önsellerin belirlenmesini sağlar. SPM’de kullanılan Bayesian algoritması fonksiyonel görüntülerin uzaysal olarak yumuşatılmasını gerektirmez. Parametre tahmini yapıldıktan sonra küresel ortalama, sinyalin % 1’inden büyük etkileri olan bölgeleri bulmak için kontrastlar kullanmış ve bu etkiler Posterior Olasılık Haritası (PPM) kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

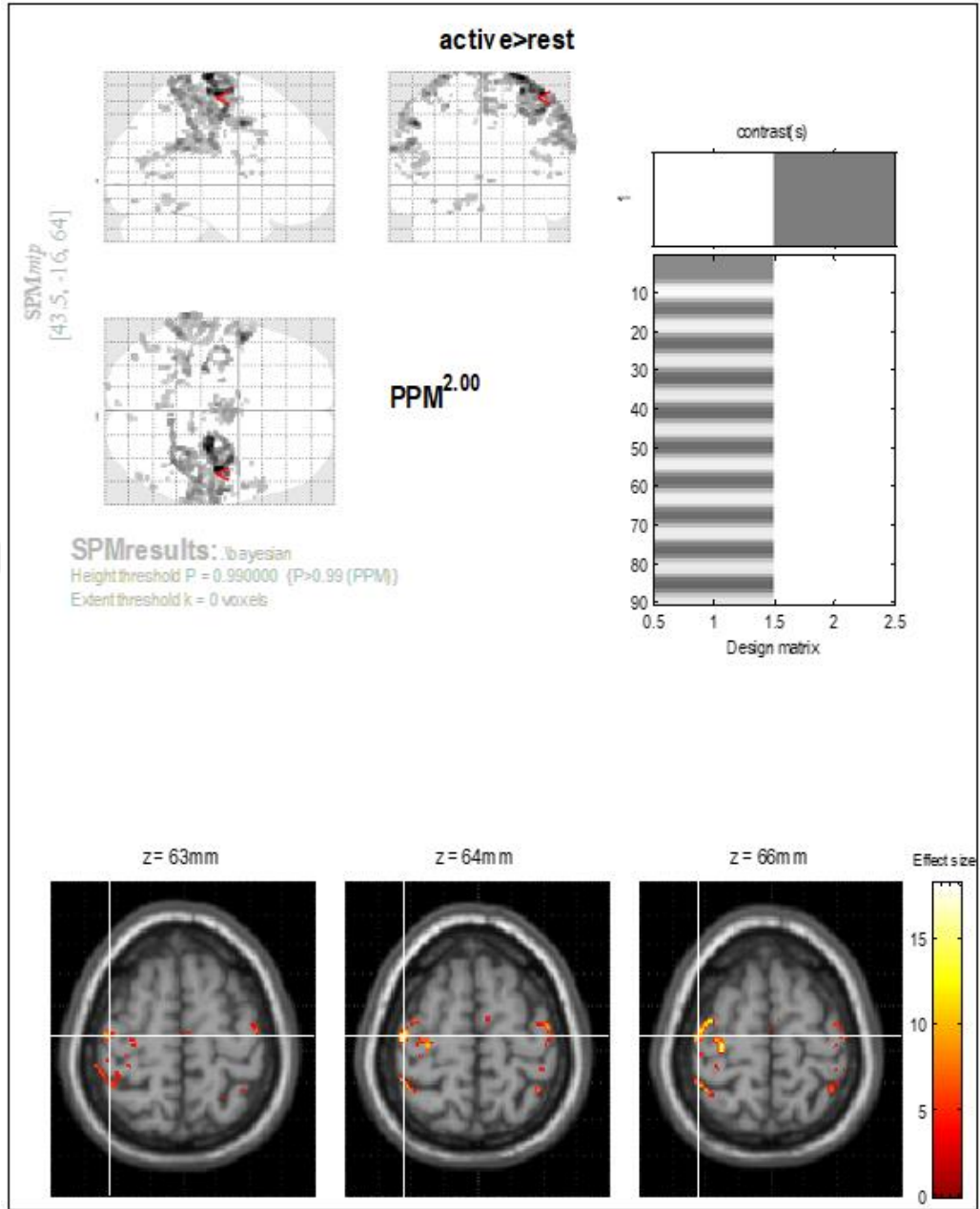
Uzaysal önsellerin belirlenmesinde “*Unweighted Graph Laplacian*” (UGL) önseli kullanılmıştır. Bu önselde belirli bir vokseldeki regresyon katsayıları (yumuşak bir şekilde) yakındaki voksellerdekine benzer olacak şekilde sınırlandırılmıştır. Bu kısıtlamanın gücü, verilerden tahmin edilen uzaysal bir hassasiyet parametresi ile belirlenir. Farklı regresyon katsayıları, her varsayılan deneysel etkinin kendi uzaysal düzenliliğine sahip olmasına izin veren farklı uzaysal kesinliklere sahiptir.

Hata modellenmesinde AR(0) seçilmiş ve hataların bağımsız ve aynı şekilde dağılmış (Independent and Identically Distributed, IID) olduğu kabul edilmiştir. SPM voksellerdeki etki büyüklüklerinin global ortalamanın %2’sinden daha büyük olduğundan % 99 emin olan voksellerde bir etki büyüklüğü haritası çizer. Yani etki büyüklüğü eşik değeri 2, sonsal olasılık eşik değeri 0.99 olarak seçilmiştir. Bu eşik değer seçimleri sonucunda elde edilen Bayes çıkarımlarına ait aktivasyon sonuçları şekil 4.16’da ve x,y,z konumu için dilim bazında gösterimi şekil 4.17’de verilmiştir.



Şekil 4.14 Bayesian analizi ile elde edilen istatistiksel haritalama

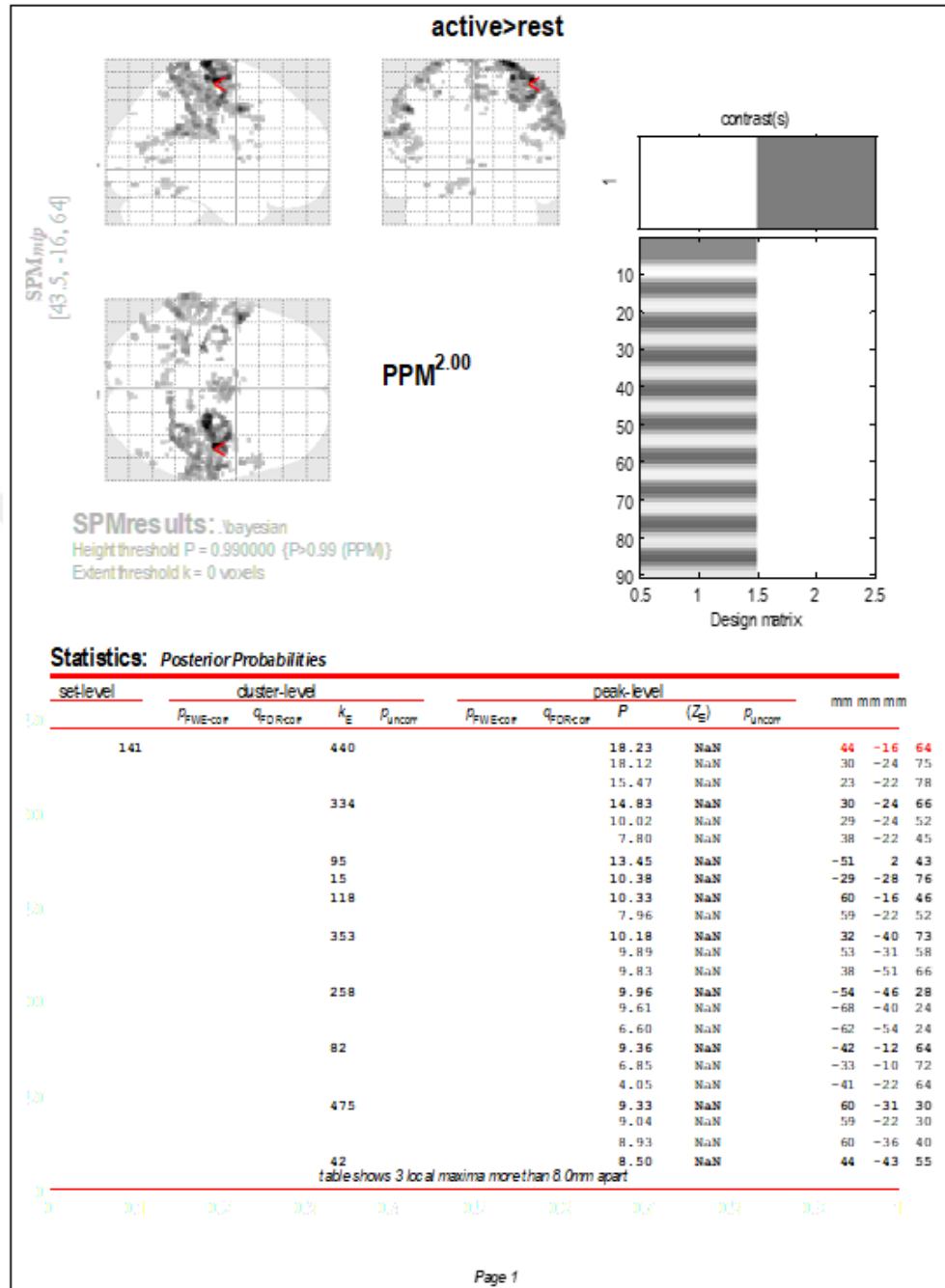
İki yöntemin birbiri ile karşılaştırılması bakımından klasik ve Bayesian analiz sonuçları aynı vokseller göz önüne alınarak değerlendirilmiştir.



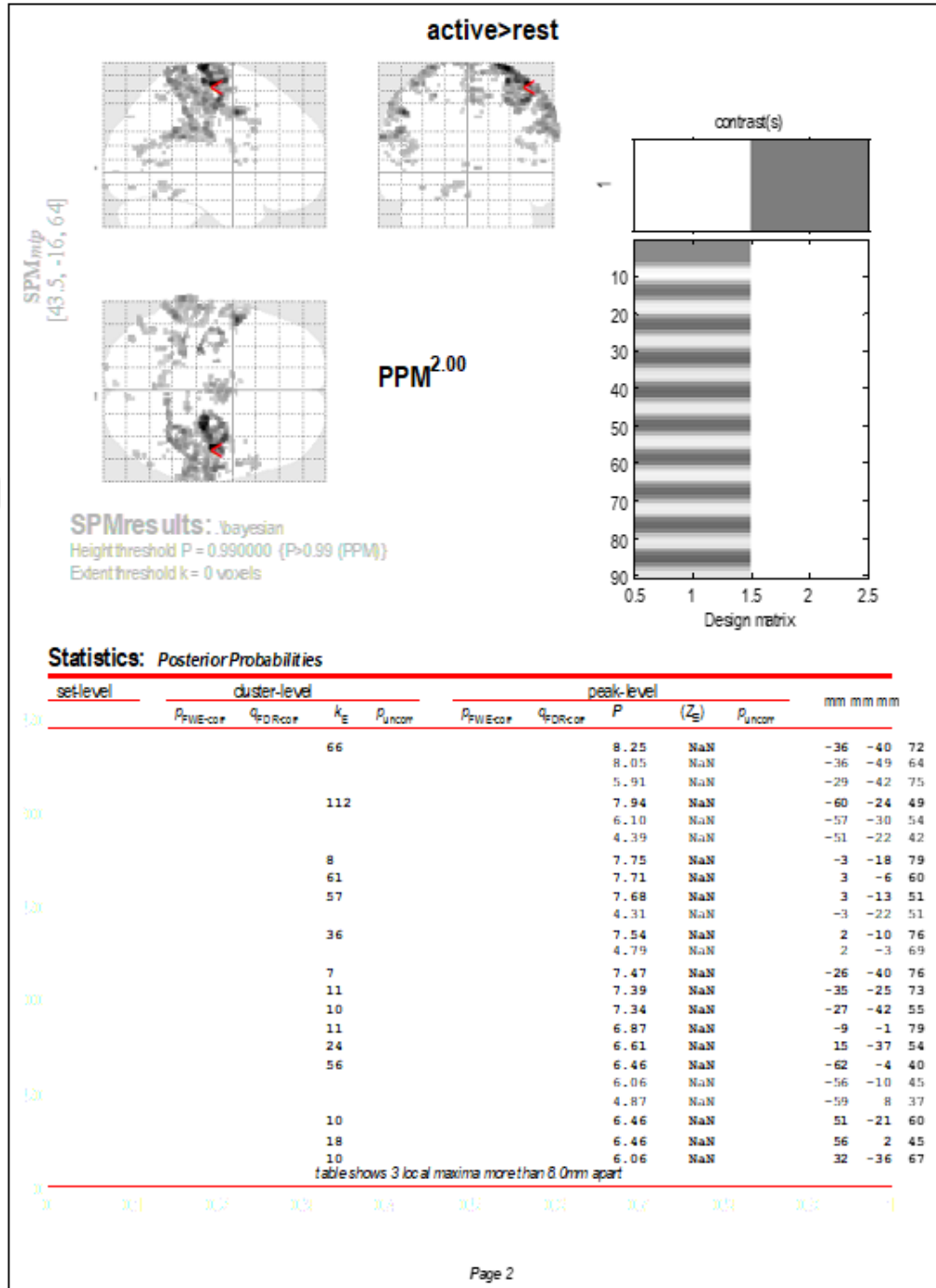
Şekil 4.15 Bayes çıkarımı sonucunda aktivasyonun seçilen dilimdeki vokselin bulunduğu dilim ve bu dilime komşu dilimler üzerinde gösterimi

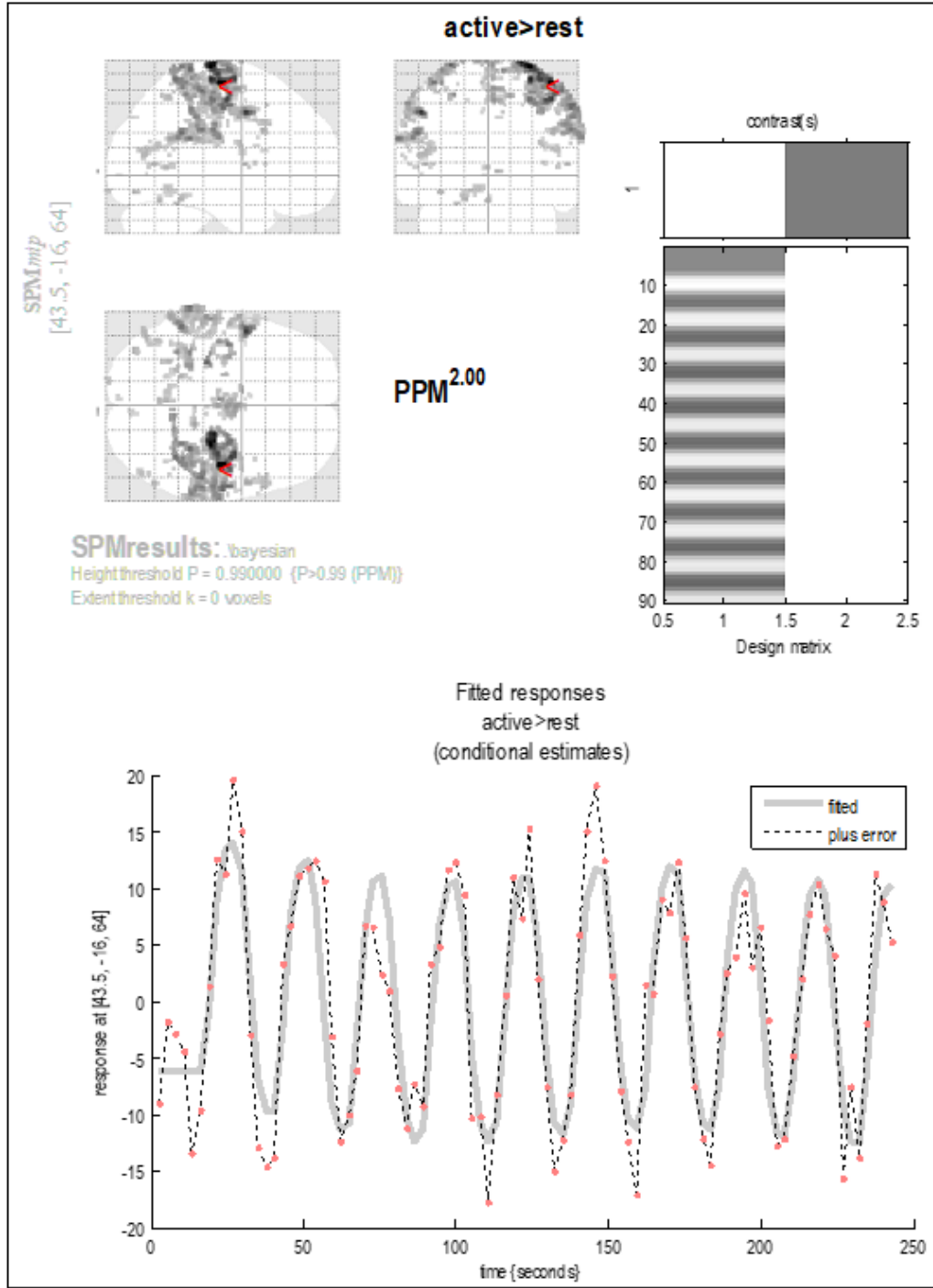
Seçilen voksel için aktivasyonun komşu voksellerdeki değişimi şekil 4.15'te gösterilmiştir. Bu sonuçlara ait istatistik sonuçları çizelge 4.2'de verilmiştir.

Çizelge 4.2 Bayesian analizine ait istatistikler



Çizelge 4.2 Bayesian analizine ait istatistikler (devamı)





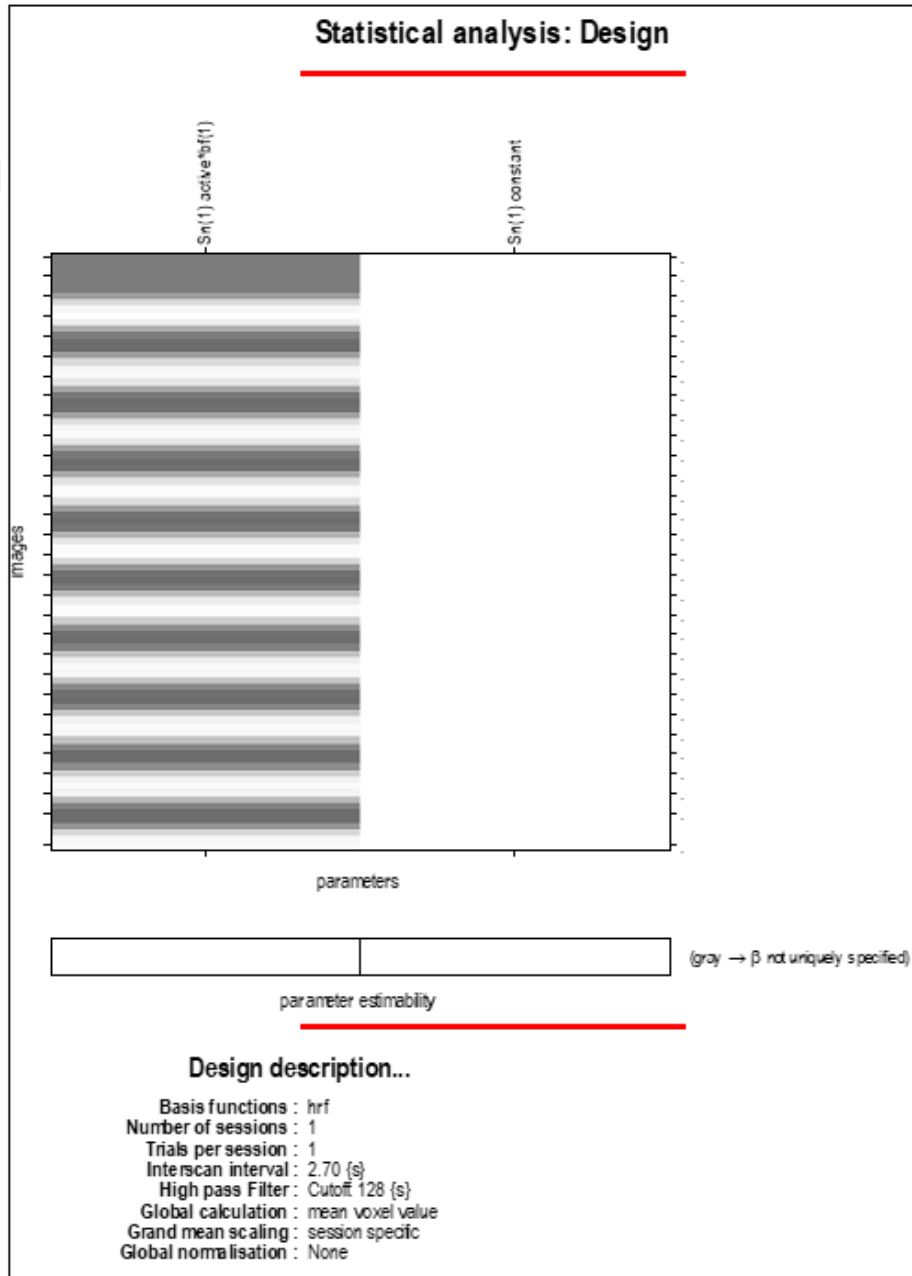
Şekil 4.16 Bayesian analizi ile seçilen aktif bölge zaman serisi

Şekil 4.16’da model ile elde edilen zaman serisinin klasik analiz ile elde edilen sonuçlara benzer olarak uyumlu olduğu görülmektedir. Şekil 4.12’de elde edilen zaman serisi ile karşılaştırıldığında sinyal değerinin aynı konum için Bayesian analizinde daha büyük olduğu görülmektedir. Dikkate değer bir diğer gözlem ise Bayesian analiz ile elde edilen

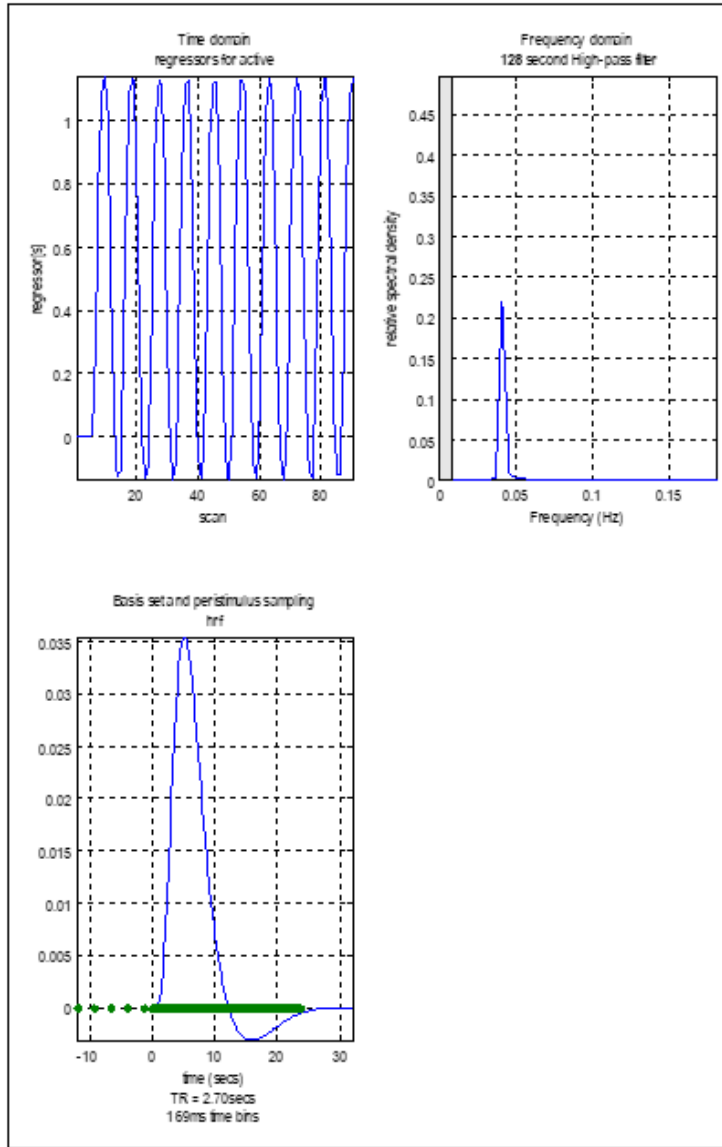
istatistik analiz sonuçlarında klasik yöntemle göre aktif bölgelerin azalmasıdır. Bu literatür ile uyumlu bir sonuçtur.

4.10 Sağ El Hareketi GLM (Klasik) Analiz Sonuçları

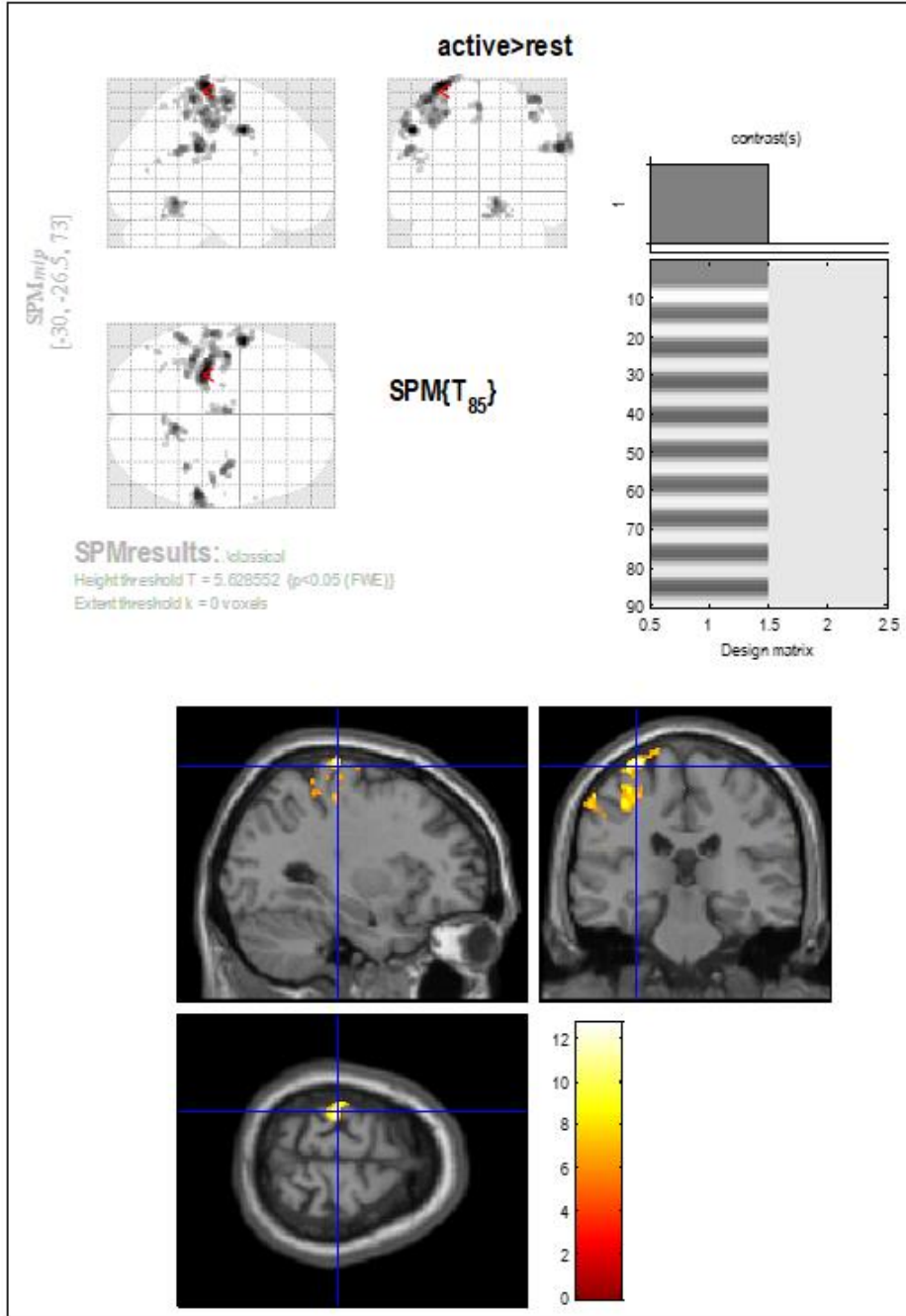
Sağ el verilerine ait onsetler ile elde edilen tasarım matrisi şekil 4.17’de verilmiştir. Sol el verisine benzer olarak 10’ar blok dinlenim, 10’ar blok görev biçiminde tasarım matrisi çıktısı alınmıştır.



Şekil 4.17 Deney onsetleri girilerek elde edilmiş tasarım matrisi

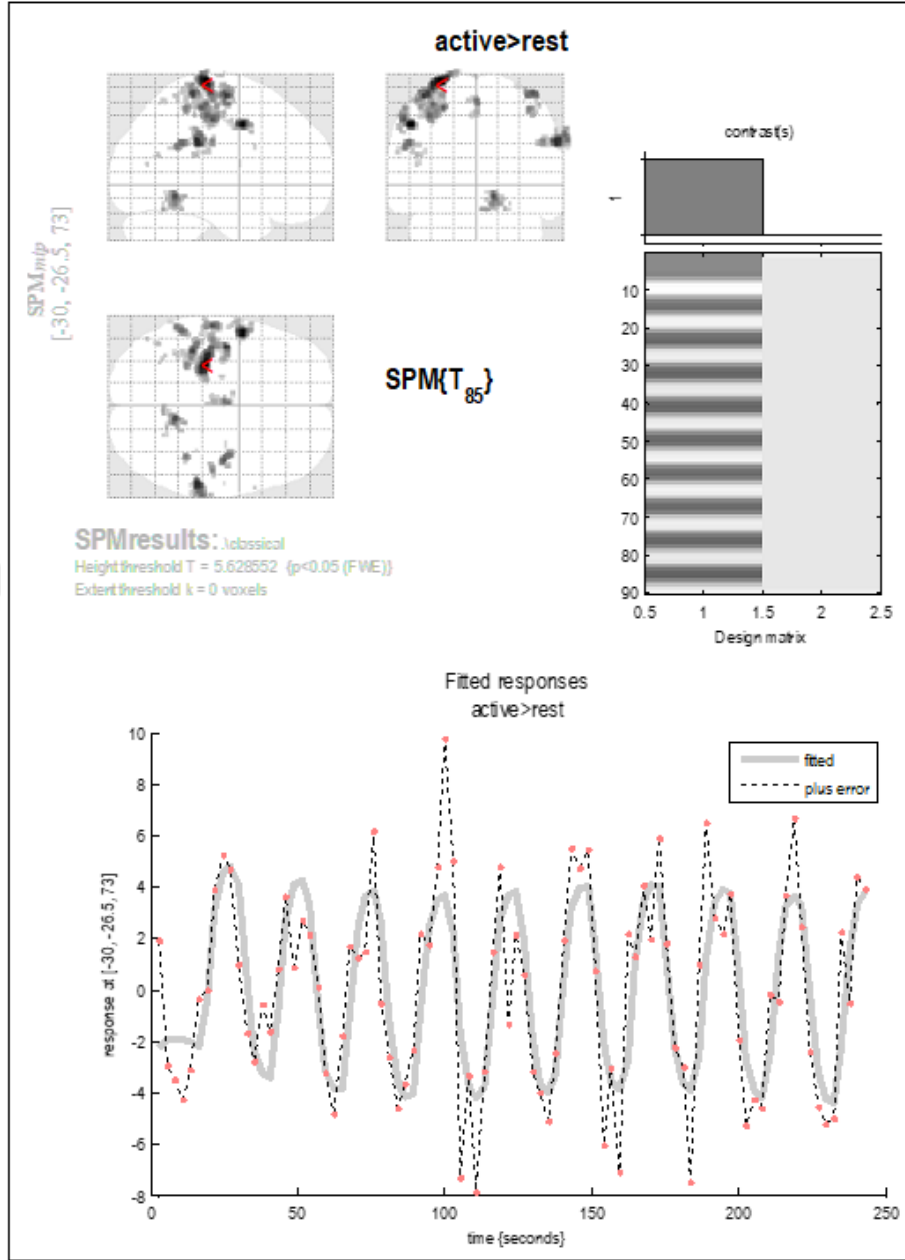


Şekil 4.18 Sağ el hareketine ait aktif regresörü için zamanserisi, yüksek geçiren filtre ve hrf



Şekil 4.19 Sağ el hareketi aktivasyon sonuçları

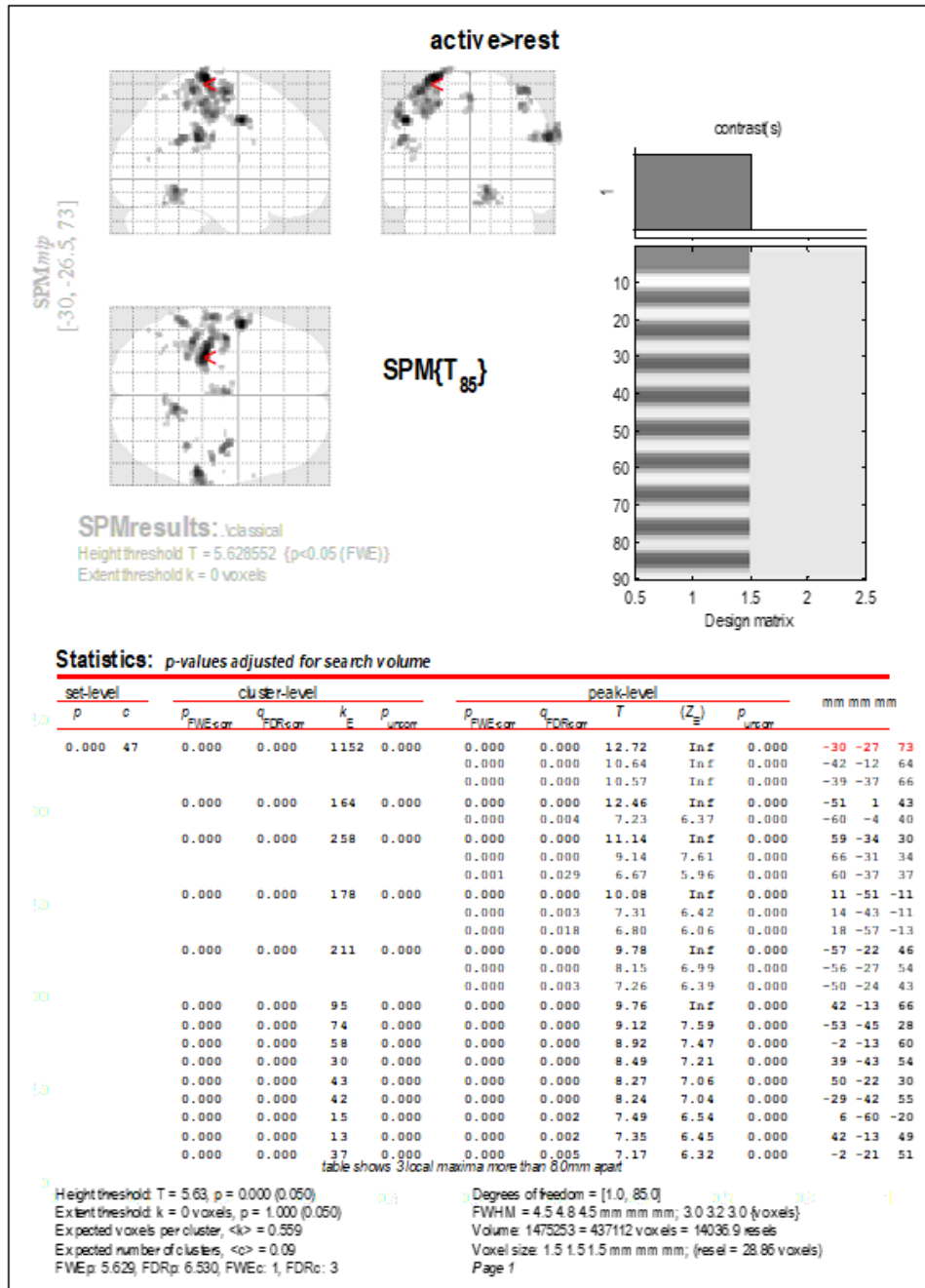
Sol el hareketine benzer olarak sağ el tıkladma deneyi sonucunda aktivasyon, şekil 4.19’da görüldüğü üzere motor kortekste solda ölçülmüştür. Şekil 4.20’de aynı konum için komşu dilimler üzerinde aktivasyon sonuçları verilmiştir. Bu gösterim ile aktivasyonun komşu dilimler boyunca nasıl değiştiği görülebilmektedir.



Şekil 4.21 Aktivasyona ait zaman serisi

Aktivasyonun kuvvetli olduğu bölge seçilerek elde edilen zaman serisi şekil 4.21’de gösterilmiştir. Sol el verisine kıyasla sağ el verisinde daha fazla aykırı gözlemler görülmüştür ayrıca çizelge 4.3’te sağ el verisine ait istatistik sonuçları verilmiştir. Analize sokulan voksel ya da voksel gruplarına ait pik seviyesi, FWE ya da FDR gibi değerler de çizelgede yer almıştır.

Çizelge 4.3 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait klasik metod istatistik sonuçları



Çizelge 4.3 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait klasik metod istatistik sonuçları (devamı)

Statistics: p-values adjusted for search volume

set-level		cluster-level			peak-level					mm mm mm			
p	c	p _{FWE}	q _{FDR}	k _E	p _{uncor}	p _{FWE}	q _{FDR}	T	(Z _z)	p _{uncor}			
		0.000	0.002	8	0.001	0.000	0.008	7.04	6.23	0.000	68	-24	28
		0.000	0.008	5	0.005	0.000	0.008	7.02	6.22	0.000	-38	-36	49
		0.000	0.000	12	0.000	0.000	0.009	7.01	6.21	0.000	47	-10	57
		0.000	0.000	18	0.000	0.000	0.014	6.89	6.13	0.000	-47	-34	19
		0.000	0.002	8	0.001	0.000	0.017	6.83	6.08	0.000	-59	8	37
		0.000	0.008	5	0.005	0.000	0.018	6.81	6.07	0.000	20	-46	-20
		0.000	0.005	6	0.003	0.000	0.025	6.71	5.99	0.000	-44	-64	19
		0.000	0.000	12	0.000	0.001	0.040	6.57	5.89	0.000	-30	-42	63
		0.000	0.005	6	0.003	0.001	0.044	6.55	5.87	0.000	-20	-15	79
		0.000	0.001	9	0.000	0.001	0.044	6.54	5.87	0.000	-50	-25	24
		0.002	0.030	3	0.025	0.001	0.045	6.53	5.86	0.000	-62	-28	22
		0.000	0.005	6	0.003	0.002	0.064	6.44	5.79	0.000	-45	-31	27
		0.000	0.003	7	0.001	0.002	0.066	6.42	5.78	0.000	-8	-6	60
		0.000	0.000	15	0.000	0.002	0.078	6.38	5.75	0.000	-36	-51	64
		0.000	0.008	5	0.005	0.002	0.081	6.36	5.74	0.000	-3	-18	79
		0.000	0.001	9	0.000	0.003	0.100	6.30	5.69	0.000	-33	-60	61
		0.001	0.015	4	0.011	0.003	0.105	6.28	5.68	0.000	-48	-72	13
		0.001	0.015	4	0.011	0.003	0.116	6.25	5.65	0.000	0	-25	58
		0.005	0.065	2	0.059	0.004	0.116	6.24	5.65	0.000	-45	-36	58
		0.005	0.065	2	0.059	0.005	0.146	6.18	5.60	0.000	44	-43	61
		0.001	0.015	4	0.011	0.005	0.146	6.18	5.60	0.000	-45	-18	48
		0.015	0.168	1	0.168	0.005	0.162	6.15	5.58	0.000	24	-60	-16
		0.000	0.003	7	0.001	0.007	0.192	6.10	5.54	0.000	63	10	27

table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart

Height threshold: T = 5.63, p = 0.000 (0.050)

Extent threshold: k = 0 voxels, p = 1.000 (0.050)

Expected voxels per cluster, <k> = 0.559

Expected number of clusters, <c> = 0.09

FWEp: 5.629, FDRp: 6.530, FWEc: 1, FDRc: 3

Degrees of freedom = [1.0, 85.0]

FWHM = 4.5 4.8 4.5 mm mm mm; 3.0 3.2 3.0 {voxels}

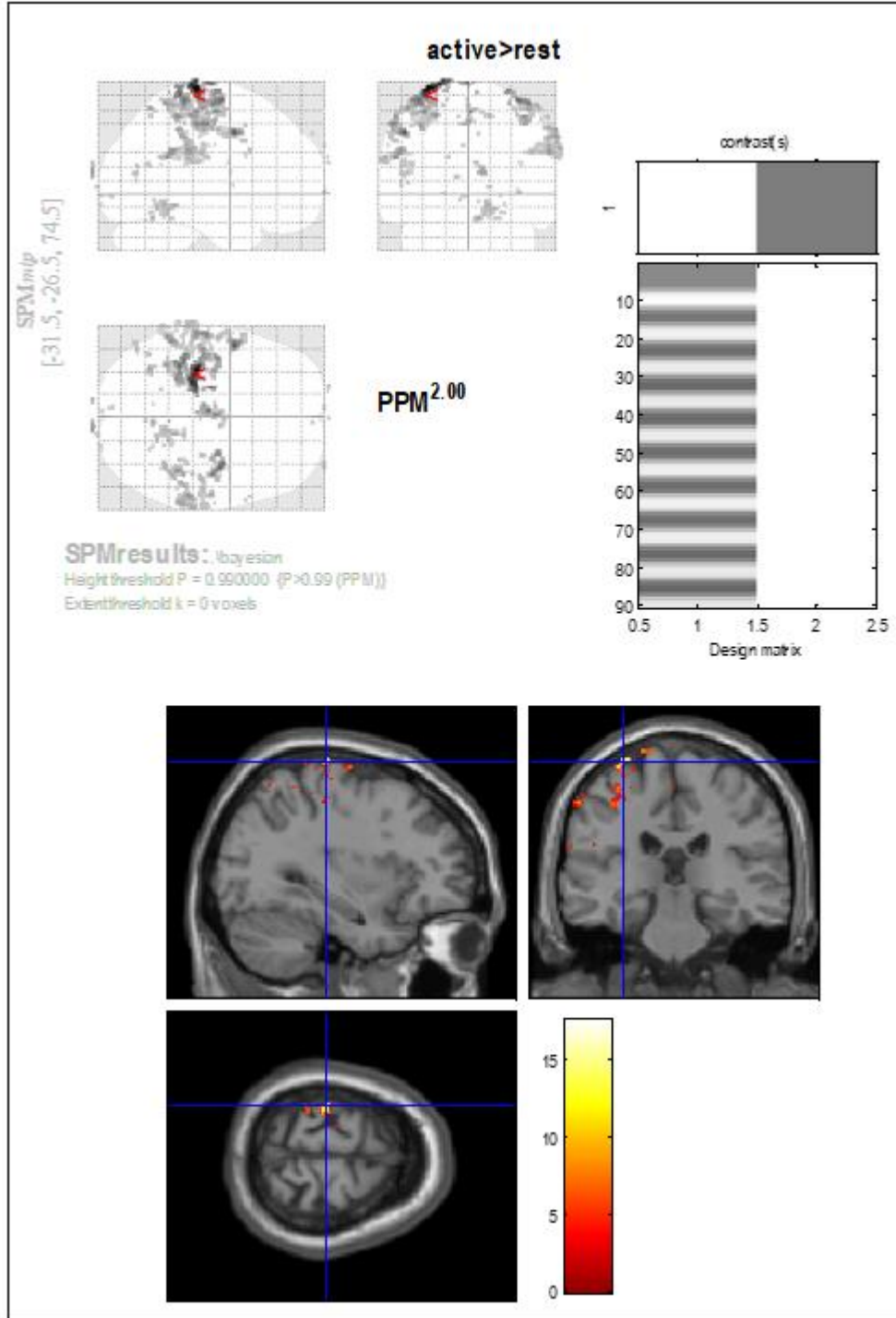
Volume: 1475253 = 437112 voxels = 140369 resels

Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 28.86 voxels)

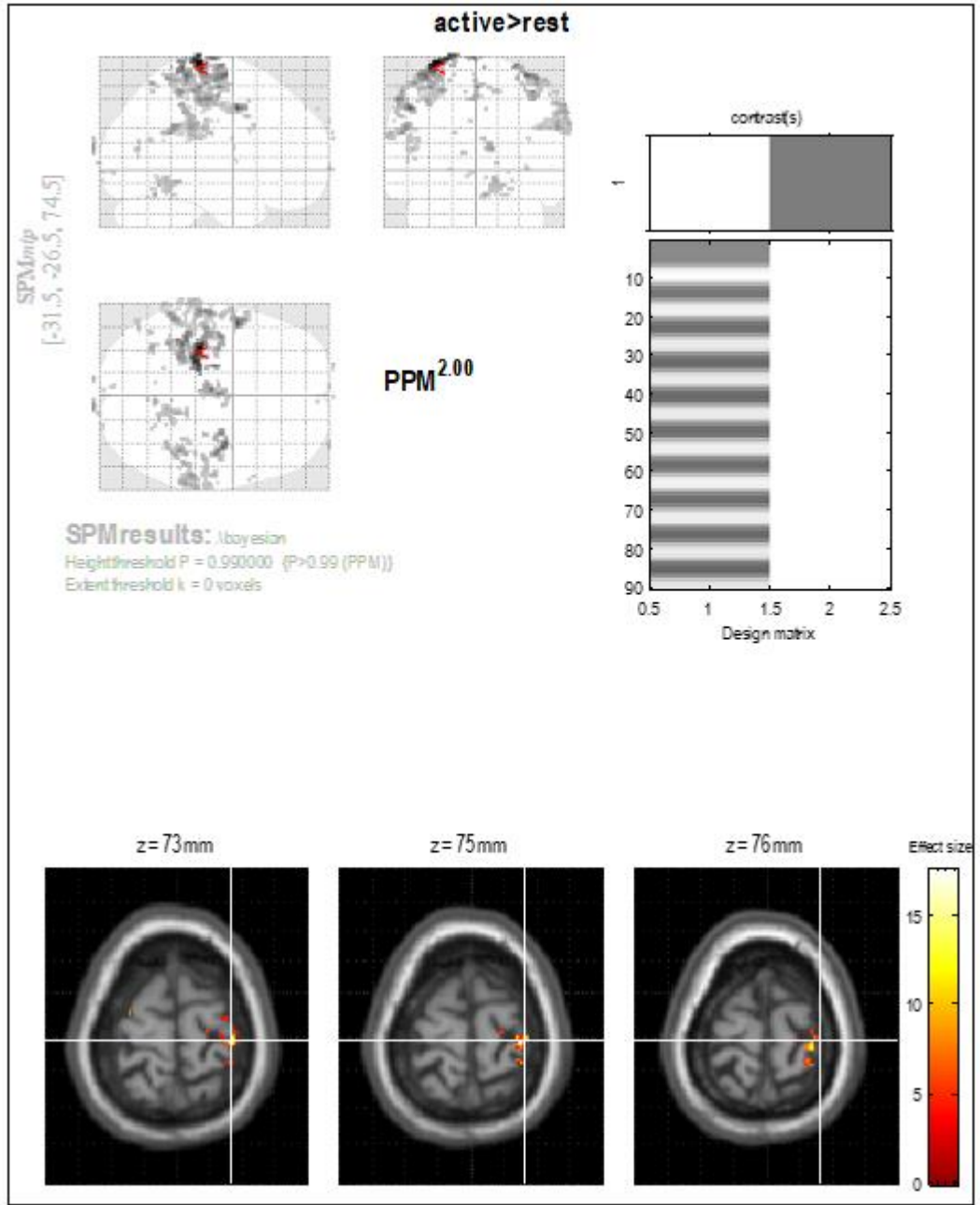
Page 2

Statistics: <i>p-values adjusted for search volume</i>													
set-level		cluster-level				peak-level							
<i>p</i>	<i>c</i>	<i>p</i> _{FWEcorr}	<i>q</i> _{FDRcorr}	<i>k</i> _E	<i>p</i> _{uncorr}	<i>p</i> _{FWEcorr}	<i>q</i> _{FDRcorr}	<i>T</i>	(<i>Z</i> _z)	<i>p</i> _{uncorr}	mm	mm	mm
		0.000	0.008	5	0.005	0.007	0.199	6.09	5.53	0.000	-47	-1	13
		0.002	0.030	3	0.025	0.009	0.236	6.04	5.49	0.000	-51	-31	61
		0.001	0.015	4	0.011	0.009	0.246	6.03	5.48	0.000	-60	-55	25
		0.005	0.065	2	0.059	0.011	0.280	5.99	5.45	0.000	24	-57	-20
		0.001	0.015	4	0.011	0.012	0.302	5.96	5.44	0.000	-41	-33	22
		0.005	0.065	2	0.059	0.012	0.305	5.96	5.43	0.000	68	-39	31
		0.002	0.030	3	0.025	0.014	0.341	5.93	5.41	0.000	32	-12	70
		0.015	0.168	1	0.168	0.016	0.379	5.90	5.38	0.000	-30	-63	58
		0.015	0.168	1	0.168	0.036	0.761	5.71	5.23	0.000	59	-13	46
		0.015	0.168	1	0.168	0.037	0.772	5.70	5.23	0.000	35	-34	60
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart													
Height threshold: <i>T</i> = 5.63, <i>p</i> = 0.000 (0.050)						Degrees of freedom = [1.0, 85.0]							
Extent threshold: <i>k</i> = 0 voxels, <i>p</i> = 1.000 (0.050)						FWHM = 4.5 4.8 4.5 mm mm mm; 3.0 3.2 3.0 {voxels}							
Expected voxels per cluster, < <i>k</i> > = 0.559						Volume: 1475253 = 437112 voxels = 14036.9 resels							
Expected number of clusters, < <i>c</i> > = 0.09						Voxel size: 1.5 1.5 1.5 mm mm mm; (resel = 28.86 voxels)							
FWE <i>p</i> : 5.629, FDR <i>p</i> : 6.530, FWE <i>c</i> : 1, FDR <i>c</i> : 3						Page 3/3							

4.11 Sağ El Hareketi Bayesian Analiz Sonuçları

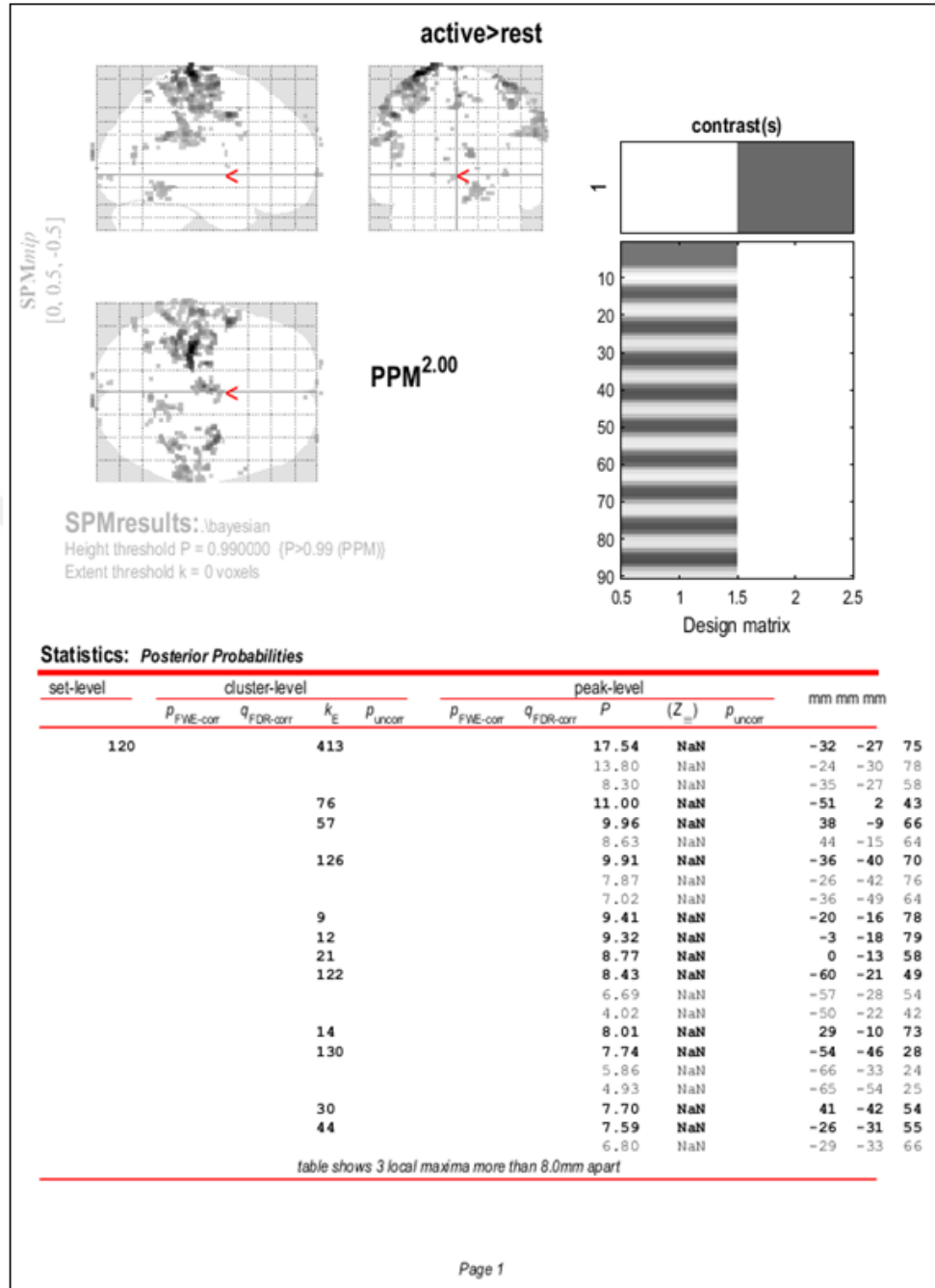


Şekil 4.22 Bayesian analizi ile elde edilen sağ el verisi aktivasyon sonuçları



Şekil 4.23 Sağ el verisine ait aktivasyon sonuçlarının komşu dilimler üzerinde gösterimi

Çizelge 4.4 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait istatistik sonuçları



Çizelge 4.4 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait istatistik sonuçları (devamı)

Statistics: Posterior Probabilities									
set-level	cluster-level				peak-level				mm mm mm
	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	P	(Z_{max})	p_{uncorr}
			169		7.42	NaN			60 -33 28
					6.62	NaN			65 -37 40
					5.93	NaN			68 -30 31
			13		6.89	NaN			-27 -42 55
			17		6.65	NaN			9 -106 13
			14		6.55	NaN			42 -13 51
			6		6.49	NaN			44 -37 60
			8		6.35	NaN			-33 -34 70
			10		6.32	NaN			45 -45 63
			31		6.27	NaN			-3 -22 49
			8		6.23	NaN			-33 -63 61
			10		5.92	NaN			6 -60 -20
			83		5.90	NaN			14 -43 -11
					5.42	NaN			12 -52 -10
					5.36	NaN			18 -57 -13
			13		5.82	NaN			59 -16 46
			51		5.78	NaN			47 -24 28
					4.41	NaN			56 -21 33
			2		5.76	NaN			2 -15 79
			4		5.69	NaN			51 -37 63
			11		5.59	NaN			39 -51 66
			5		5.55	NaN			-18 -21 73
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart									

Statistics: Posterior Probabilities									
set-level	cluster-level				peak-level				mm mm mm
	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	P	(Z_{max})	p_{uncorr}
			9		5.42	NaN			47 -12 60
			5		5.42	NaN			-2 -27 58
			5		5.31	NaN			-30 -42 63
			4		5.25	NaN			35 -13 69
			5		5.21	NaN			30 -24 64
			31		5.20	NaN			-56 -10 45
					4.77	NaN			-60 -4 40
			1		5.18	NaN			5 -48 72
			2		5.10	NaN			-33 -49 61
			2		5.09	NaN			-11 -106 10
			11		4.96	NaN			-59 8 37
			2		4.95	NaN			-6 -13 78
			7		4.95	NaN			3 -6 60
			3		4.94	NaN			53 -34 61
			20		4.94	NaN			-48 -73 13
			13		4.94	NaN			15 -37 55
			4		4.81	NaN			-33 -36 55
			20		4.74	NaN			66 -19 25
			3		4.73	NaN			36 -6 55
			1		4.69	NaN			-17 -28 76
			5		4.68	NaN			59 -24 54
			4		4.63	NaN			38 70 -2
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart									

Çizelge 4.4 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait istatistik sonuçları (devamı)

Statistics: Posterior Probabilities											
set-level	cluster-level				peak-level				mm mm mm		
	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	P	(Z_{crit})			
			1				4.62	NaN	33	-40	72
			2				4.60	NaN	-35	-60	60
			5				4.59	NaN	9	-9	58
			9				4.53	NaN	-51	-24	22
			1				4.53	NaN	44	-30	60
			3				4.51	NaN	-27	-25	58
			1				4.46	NaN	5	-106	21
			2				4.45	NaN	60	14	30
			10				4.45	NaN	-53	-72	18
			2				4.40	NaN	-51	-31	61
			7				4.39	NaN	-45	-64	19
			2				4.30	NaN	-20	74	-2
			2				4.30	NaN	59	-39	54
			6				4.29	NaN	20	-46	-20
			7				4.27	NaN	35	-34	58
			6				4.25	NaN	-68	-40	24
			5				4.25	NaN	-30	-61	54
			1				4.23	NaN	-53	10	48
			11				4.18	NaN	-45	-33	21
			2				4.18	NaN	-53	-21	57
			2				4.16	NaN	-3	-7	67
			1				4.15	NaN	-42	-49	61
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart											

Statistics: Posterior Probabilities											
set-level	cluster-level				peak-level				mm mm mm		
	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	P	(Z_{crit})			
			1				4.62	NaN	33	-40	72
			2				4.60	NaN	-35	-60	60
			5				4.59	NaN	9	-9	58
			9				4.53	NaN	-51	-24	22
			1				4.53	NaN	44	-30	60
			3				4.51	NaN	-27	-25	58
			1				4.46	NaN	5	-106	21
			2				4.45	NaN	60	14	30
			10				4.45	NaN	-53	-72	18
			2				4.40	NaN	-51	-31	61
			7				4.39	NaN	-45	-64	19
			2				4.30	NaN	-20	74	-2
			2				4.30	NaN	59	-39	54
			6				4.29	NaN	20	-46	-20
			7				4.27	NaN	35	-34	58
			6				4.25	NaN	-68	-40	24
			5				4.25	NaN	-30	-61	54
			1				4.23	NaN	-53	10	48
			11				4.18	NaN	-45	-33	21
			2				4.18	NaN	-53	-21	57
			2				4.16	NaN	-3	-7	67
			1				4.15	NaN	-42	-49	61
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart											

Çizelge 4.4 Sağ el hareketi ile aktif olan voksellere ait istatistik sonuçları (devamı)

Statistics: Posterior Probabilities												
set-level	cluster-level				peak-level				mm mm mm			
	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	P	(Z_{max})				p_{uncorr}
			1				3.70	NaN		-9	-13	54
			4				3.70	NaN		26	-63	-16
			1				3.69	NaN		-53	1	4
			3				3.68	NaN		-48	-30	27
			1				3.66	NaN		-39	-37	55
			1				3.61	NaN		3	74	21
			1				3.60	NaN		-8	-60	-7
			1				3.60	NaN		54	-42	52
			1				3.60	NaN		23	-100	-4
			1				3.58	NaN		-53	-73	7
			1				3.57	NaN		-33	-45	60
			1				3.56	NaN		3	-12	51
			1				3.56	NaN		-39	-15	66
			2				3.53	NaN		38	-3	21
			1				3.52	NaN		-29	-33	58
			1				3.51	NaN		26	-100	-10
			1				3.47	NaN		42	-33	28
			5				3.47	NaN		66	-39	30
			1				3.40	NaN		-39	-25	54
			1				3.39	NaN		6	-58	-8
			1				3.30	NaN		65	-13	33
			1				3.28	NaN		-63	-18	33
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart												

Statistics: <i>Posterior Probabilities</i>												
set-level	cluster-level				peak-level				mm mm mm			
	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	k_E	p_{uncorr}	$p_{FWE-corr}$	$q_{FDR-corr}$	P	(Z_{max})	p_{uncorr}			
			1				3.26	NaN		-59	-34	39
			1				3.24	NaN		-62	-24	27
			1				3.11	NaN		65	-28	28
			1				3.09	NaN		39	-54	19
table shows 3 local maxima more than 8.0mm apart												

Sonuçlara ait sonsal dağılım istatistik çizelgesinde analiz edilen vokseller ve bunlar ait pik değerleri yer almıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Sağ ve sol el hareketi deneyi ile elde edilen verilerin istatistik parametrik haritalaması yapılırken elde edilen aktivasyon haritaları için uygulanan test istatistikleriyle birlikte önileme basamaklarının da aktivasyon haritaları sonuçlarına etkisi oldukça önemlidir. Örneğin kafa hareketi düzeltilmesi yapılmadan elde edilen haritalama sonuçlarının lokalizasyonu değişmekte ve voksellere ait sinyal değerlerinde yanlış ölçümlere neden olmaktadır. Önilemede yer alan yumuşatma (smoothing) işlemi aktivasyon haritalama sonuçlarını önemli ölçüde değiştirmektedir (Friston vd. 2000, Molloy vd. 2014, Chen ve Calhoun 2018). Özellikle fMRG verisine yumuşatma işleminin uygulanıp uygulanmaması gerekliliği literatürde tartışmalı bir konudur. Yumuşatmanın gerekli olup olmadığı konusu, veriye bağlı olarak değişiklik göstermekle birlikte bunda deney tasarımının seçimi de etkili olmaktadır. Yumuşatmanın SNR'yi arttırdığı durumlarda uygulanması avantaj sağlarken uzaysal belirliliği de düşürmektedir. Bundan dolayı yumuşatmayı içeren klasik ve yumuşatmanın olmadığı durumları içeren Bayesian analiz yöntemleri ile elde edilen haritalama sonuçlarının karşılaştırılması önem arz etmektedir.

Bu tez çalışmasında, sağ ve sol el hareketi deneyi ile kaydedilen fMRG verileri için SPM programındaki her bir önileme basamağı sağ ve sol el verisi için ayrı ayrı uygulanmış ve veriler istatistiksel analize hazır hale gelmiştir. fMRG verilerinin istatistiksel analizi sırasıyla;

- GLM tasarım matrisinin özelliklerini,
- Klasik veya Bayes yaklaşımları kullanılarak GLM parametrelerinin tahminini,
- İstatistiksel parametrik haritalar (SPM'ler) veya Sonsal Olasılık Haritaları (PPM'ler) üretmek için kontrast vektörlerini kullanarak sonuçların sorgulanması olarak tamamlanmıştır.

GLM ile parametre tahmini için dinlenim durumu ile görev durumu kontrastında t testinden yararlanılıp, $p < 0.05$ için aktif beyin bölgeleri renkli olarak işaretlendiğinde özellikle motor kortekste el hareketi ile ilgili her iki hemisferde aktif bölgelerin literatürle uyumlu olduğu görülmüştür.

SPM ile elde edilen aktivasyon sonuçları mevcut literatüre uygun olarak, sağ el için motor korteks sol tarafta ve sol el için motor korteks sağ tarafta olacak şekilde elde edilmiştir.

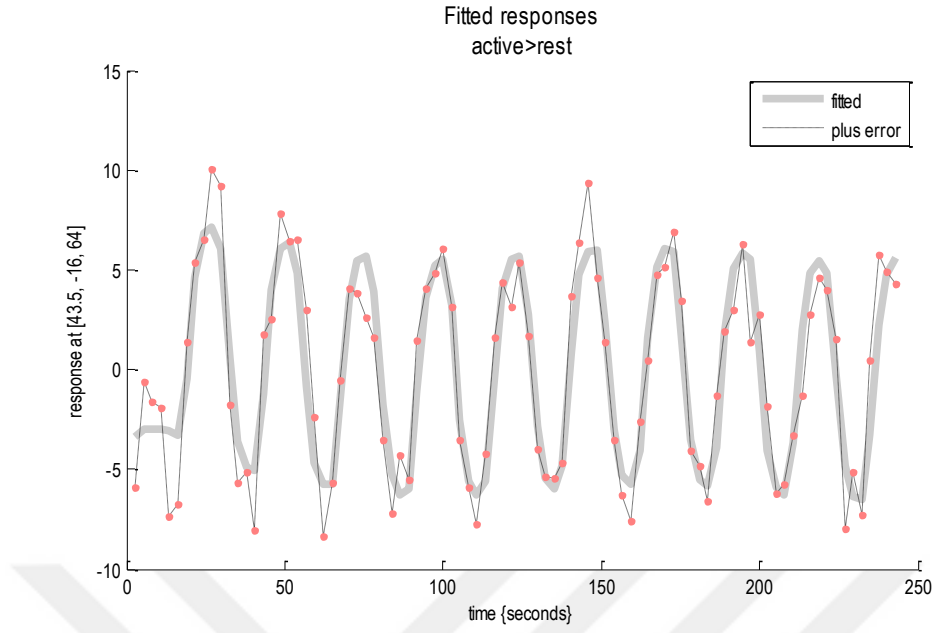
Sinirbilim ve psikoloji alanlarında geleneksel olarak aktivasyon haritalaması için bir eşik değerin seçilmesi (genellikle $p < 0.05$) tartışmalı hale gelmiş olup bu tartışmalar, araştırmacıları fMRG verilerini analiz etmenin alternatif yollarını düşünmeye teşvik etmiştir. Parametrik frekansçı istatistiklerin bazı kısıtlamalarının üstesinden gelmek isteyen yeni ortaya çıkan bir alan parametrik olmayan permütasyon test yaklaşımlarının kullanılmasıdır (Nichols ve Holmes 2002). Parametrik olmayan teknikler son dönemde fMRG analizinde dikkat çekmeye başlamıştır.

Bu amaçla, Bayesçi çıkarımın aday bir metodoloji olarak değerlendirilmesi söz konusu olmaya başlamıştır (Han ve Park 2018). Bayesçi hiyerarşik modellemedeki son gelişmeler, fMRG verilerindeki uzay-zaman yapısının zorluklarını, sinyal ve gürültü için hem uzaysal hem de zamansal önselleri içeren modellerle ele alınmıştır. fMRG’de sinyalin uzay-zaman bağımlılığının iyi modellenmesi sonuçların güvenilirliğini önemli ölçüde etkilemektedir.

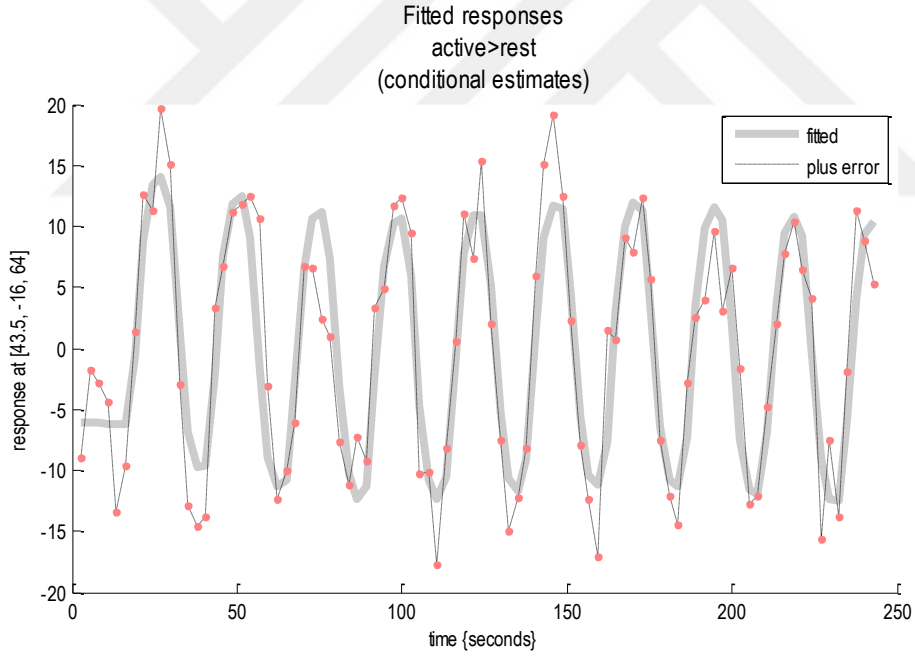
Buradan hareketle bu tez çalışmasında kullanılan Varyasyonel Bayes yaklaşımı incelenen modelin parametre değerleri hakkındaki önsel olasılıkların verideki bilgiye nasıl ekleneceği sorusuna tam olarak cevap verir niteliktedir. GLM’deki regresyon parametrelerinde uyarlamalı uzaysal önsellerin kullanılması sonuçlar açısından önemli avantajlar sağlamaktadır (Gossel vd. 2001). Bu avantajlar çıkarım esnekliği, önceki bilgilerin dahil edilmesi, uyarlanabilir düzenlenme ve model seçimi olarak sıralanabilir. Bunlardan daha önemlisi, Bayesian yöntemin araştırmacısını herhangi bir modele çıkarım yapmak için matematiksel olarak belirlenmiş bir çerçeveye güçlendirmesidir.

Klasik analizde tüm verilere uygulanan 3 mm’lik yumuşatma sonucunda istatistik haritalama yapılmaktadır. Bayesian analizde ise tüm veriye tek bir yumuşatma uygulamak yerine her bir veri için uzaysal bilgi veri içinde değerlendirilir.

Bu amaçla uzaysal “*Unweighted Graph Laplacian*” (UGL) önselleri seçilip parametre tahmini yapılır. Klasik yöntem ile karşılaştırıldığında Varyasyonel Bayes ile elde edilen sonuçların çıkarım hassasiyetini arttırdığı görülmüştür. Bunun yanında aktif beyin bölgelerinin azaldığı da gözlemlenmiştir.



Şekil 5.1 Klasik metod ile elde edilen aktif bölgeye ait zaman serisi



Şekil 5.2 Bayesian metod ile elde edilen aktif bölgeye ait zaman serisi

Klasik metod ile ölçülen aktivasyona ait zaman serisi incelendiğinde model ile ölçümün uyumlu olduğu görülmektedir. Aynı aktif bölge için şekil 5.2’de verilen Bayes çıkarımına ait sonuçlara bakıldığında benzer olarak deney ve ölçümün uyumlu olduğu ancak aktif bölgelerin azaldığı görülmektedir. Örneğin sağ el verisinde $p < 0.05$ için yaklaşık 2554 voksel aktif iken Bayesçi çıkarımla 1788 voksel aktif olarak işaretlenmiştir.

Bu tez çalışmasında elde edilen sonuçlar aynı veriye parametrik ve parametrik olmayan farklı yöntemlerin kullanılması sonucundaki farkları görmek açısından dikkat çekicidir.

Beynin iki hemisferi arasındaki morfolojik ve fonksiyonel farklılıklar *serebral lateralizasyon* olarak ifade edilir. Lateralizasyon indeksi belirlenirken fMRG ile farklı istatistik uygulamalarının bu indeksin belirlenmesinde daha sağlıklı sonuçlar verdiği yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (Wilke ve Lidzba 2007). Her iki yarım küre birbirleriyle sürekli iletişim halinde olsalar da, sol (LH) ve sağ (RH) hemisferler arasındaki farklar, fMRG ile yapılan birçok çalışmada yaygın olarak bildirilmiştir (Seghier 2008). Veriye ait sonuçlar sağ ve sol motor kortekste ölçüldüğü için iki yöntem ile elde edilen sonuçlar lateralizasyon için kullanılabilecektir. Çünkü el tercihi fonksiyonel bir serebral lateralizasyon olarak kabul edilmektedir (Yıldırım ve Dane 2007). Bunun yanında tek vokselin aktif olup olmamasıyla ilgili çalışmalar için de fMRG verilerinin Bayesian analizi, beyin cerrahisini yönlendirmek için mevcut bilgilerin hassasiyetini ve kesinliğini artırabilir. Bu çalışmanın aynı zamanda parametrik olmayan yöntemlerin fMRG veri analizinde yaygınlaşması adına katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

Bu tezde kullanılan sağ ve sol el hareketi ile alınan verilerin analiz sonuçları karşılaştırıldığında, UGL önselleri (priors) seçildiğinde VB ile elde edilen sonuçların literatürle paylaşılması sonucunda özellikle serebral lateralizasyon için parametrik olmayan yöntemlerin kullanılması önemli bir örnek olarak görülmektedir. Ayrıca elde edilen haritalama sonuçlarının farklılık göstermesi, fMRG verilerinin farklı istatistiksel yöntemlerle analiz edilmesi zorunluluğunu da göstermiştir. Verinin zaman-uzay bağımlılığından kaynaklı karmaşık yapısının çözümlenmesi açısından deneyde farklı uygun önsellerin belirlenmesi sonuçların güvenilirliğini artırmaktadır. fMRG’de yumuşatma işleminin tartışmalı bir konu olduğu hatırlanacak olursa uzaysal önsellerin uygun seçimi ile daha güvenilir sonuçlar verdiği düşünülmektedir.

Çalışmanın disiplinler arası olmasından dolayı, elde edilen sonuçlar özellikle sağlık alanında yapılan çalışmalara ait haritalamalar için öneriler içerebilen bir çalışma niteliğindedir. fMRG verilerinin her aşaması için optimum önışleme ve analiz yönteminin belirlenmesi açısından parametrik yöntemlerin yanı sıra özellikle son dönemde parametrik olmayan yöntemlerin fMRG veri analizinde kuvvetli bir alternatif olduğu

düşünülmektedir. Bu açıdan bu çalışmada elde edilen sonuçlar disiplinler arası paylaşım la daha geliştirilebilir olmakla birlikte, fMRG verilerinin analizinde alternatif yöntemlere katkıda bulunmuş olacaktır.



KAYNAKLAR

- Adolf, D., Weston, S., Baecke, S., Luchtmann, M., Bernarding, J. and Kropf, S. 2014. Increasing the reliability of data analysis of functional magnetic resonance imaging by applying a new blockwise permutation method. *Frontiers in Neuroinformatics*, Volume 8 Article 72.
- Ahn, W., Y., Krawitz, A., Kim, W., Busmeyer, J., R. and Brown, J., W. 2011. A Model-Based fMRI Analysis with Hierarchical Bayesian Parameter Estimation. *J Neurosci Psychol Econ*. 4(2); 95–110.
- Akdi, Y. 2014. Matematiksel İstatistiğe Giriş. Gazi Kitapevi. 336-340. Ankara
- Amaro, Jr., E. and Barker, J., G. 2006. Study design in fMRI: Basic Principles. Elsevier. *Brain and Cognition*. (60); 220–232.
- Amin, P., M., Mirowitz, S., A., Brown, J., J., McKinstry, R., C., Li, T. 2001. Principles and applications of echo-planar imaging: a review for the general radiologist. *Radiographics*. RadioGraphics, (21);767–779.
- Anonymous. 2016. SPM: By members & collaborators of the Wellcome Trust Centre for Neuroimaging. Web Sitesi: <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>. Erişim Tarihi: 06.09.2016.
- Anonymous. 2013. Web Sitesi: <https://www.cmrr.umn.edu>. Erişim Tarihi: 2016. 02.08.2017.
- Anonymous. 2014. Web Sitesi: <https://www.mathworks.com>. Erişim Tarihi: 03.01.2017.
- Anonymous. 2019. Web Sitesi: <https://nationalmaglab.org/education/magnet-academy/learn-the-basics/stories/mri-a-guided-tour>. Erişim Tarihi: 10.02.2019.
- Anonymous. 2019. Web Sitesi: <http://imaging.mrc-cbu.cam.ac.uk/imaging/MniTalairach>. Erişim Tarihi: 01.03.2019.
- Anonymous. 2012. Allen D. Elster, Web Sitesi: <http://mriquestions.com/general-linear-model.html>. Erişim Tarihi: 08.03.2019.
- Ardekani, B. A. and Kanno, I. 1998. Statistical Methods for Detecting Activated Regions in Functional MRI of the Brain, *Magnetic Resonance Imaging*. Elsevier Science Inc., 16, No. 10, 1217–1225.
- Behjat, H., Leonardi, N., Sörnmo, L., Ville, D. V. D. 2015. “Anatomically-adapted graph wavelets for improved group-level fMRI activation mapping”. *NeuroImage* (123); 185–199.
- Bernstein, M. A., King K., F. and Zhou, X. J. 2004. Handbook of MRI Pulse Sequences. Elsevier Academic Press. USA, pg. 244.

- Birte, U., Forstmann, Wagenmakers, E.J. 2015. An Introduction to Model-Based Cognitive Neuroscience. Springer, Chapter 5.
- Caticha, N., Amaral, S. da R. and Rabbani, S. R. 2004. Multigrid Priors for fMRI time series analysis. AIP Conference Proceedings 735, 27.
- Chatfield, C. 2000. The analysis of time series. An introduction. Texts in statistical science. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC.
- Chavhan, G. B., Babyn, P. S., Thomas, B., Shroff, M. M. and Haacke, E. M. 2009 Principles, Techniques, and Applications of T2*- based MR Imaging and Its Special Applications. RadioGraphics, (29);1433–1449.
- Chen, Z. and Calhoun, V. 2018. Effect of Spatial Smoothing on Task fMRI ICA and Functional Connectivity. *frontiers in Neuroscience*, (12), Article 15.
- Cheng, C.S. and Kao M. H. 2015. Optimal Experimental Designs for fMRI via Circulant Biased Weighing Designs. *The Annals of Statistics Institute of Mathematical Statistics*, Vol. 43, No. 6, 2565–2587.
- Collignon, A., Maes, F., Delaere, D., Vandermuelen, D., Suetens, P. and Marchal, G. 1995. Automated Multi-Modality Image Registration Based on Information Theory. *Proceedings in 14th International Conference of Information Processing in Medical Imaging (Breast)*, 263-274.
- Eklund, A., Andersson, M., Josephson, C., Johannesson, M., and Knutsson, H. 2012. Does Parametric fMRI Analysis with SPM Yield Valid Results? - An empirical study of 1484 rest datasets. *Neuroimage* (61); 565–578.
- Filippi, M. 2009. fMRI Techniques and Protocols. Humana Press, 830, New York.
- Fox, P. T. and Raichle, M. E. 1986. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 83(4); 1140-1144.
- Frank, L. R., Buxton, R. B. And Wong, E. C. 1998. Probabilistic analysis of functional magnetic resonance imaging data. *Magnetic Resonance in Medicine*, (39); 132–148.
- Friston, K.J. 1994. Functional and Effective Connectivity in Neuroimaging: A Synthesis. *Human Brain Mapping* (2); 56-78.
- Friston, K.J., Williams, S., Howard, R., Frackowiak, R.S.J. and Turner, R. 1996. Movement related effects in fMRI time series. *Mag. Res. Med.* (35); 346-355.
- Friston, K. J., Josephs, O., Zarahn, E., Holmes, A. P., Rouquette, S. and Poline, J. B. 2000. To Smooth or Not to Smooth? Bias and Efficiency in fMRI Time-Series Analysis. *NeuroImage* (12); 196–208.

- Friston, K.J. 2001. Bayesian Estimation of Dynamical Systems: An Application to fMRI. *NeuroImage* (16); 513–530.
- Friston, K. J., Penny, W., Phillips, C., Kiebel, S., Hinton, G. and Ashburner, J. 2002. Classical and bayesian inference in neuroimaging: theory. *NeuroImage* (16); 465–483.
- Friston, K. 2002. Bayesian estimation of dynamical systems: an application to fmri. *NeuroImage* (16); 513–530.
- Friston, K. J. and Penny, W. 2003. Posterior probability maps and SPMs. *NeuroImage* (19); 1240–1249.
- Genovese, C. R., Noll, D. C. and Eddy, W. F. 1997. Estimating Test-Retest Reliability in Functional MR Imaging I: Statistical Methodology. *MRM* (38); 497-507.
- Gossel, C., Auer, D. P. and Fahrmeir, L. 2001. Bayesian Spatiotemporal Inference in Functional Magnetic Resonance Imaging. *BIOMETRICS*, (57); 554-562.
- Hahn EL. 1950. Spin echoes. *Phys Rev.*, (80); 580-594.
- Han, H. and Park, J. 2018. Using SPM 12's Second-Level Bayesian Inference Procedure for fMRI Analysis: Practical Guidelines for End Users. *Frontiers in Neuroinformatics*, Volume 12, Article 1.
- Huettel, S. A., Song, A. W. and McCarthy, G. 2008. Functional Magnetic Resonance Imaging. Second Edition. Sinauer Associates Inc, Sunderland Massachusetts USA.
- Kalus, S., Sämann, P., G. and Fahrmeir, L. 2014. Classification of brain activation via spatial Bayesian variable selection in fMRI regression. *Adv Data Anal Classif*, (8); 63–83.
- Kao, M.H. 2009. Multi-Objective Optimal Experimental Designs for ER-fMRI Using MATLAB. *Journal of Statistical Software*, Volume 30, Issue 11.
- Kay, K.N., Rokem, A., Winawer, J., Dougherty, R.F. and Wandell, B. A. 2013. GLMdenoise: a fast, automated technique for denoising task-based fMRI data. *Frontiers in Neuroscience*, Volume 7, Article 247.
- Kershaw, J., Ardekani, B., A. and Kanno, I. 1999. Application of Bayesian Inference to fMRI Data Analysis. *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 18, No. 12.
- Kwong, K. K., Belliveau J. W., Chesler D. A., Goldberg I. E., Weisskoff R. M., Poncelet B. P., Kennedy D. N., Hoppel B. E., Cohen M. S. and Turner R. 1992. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Nadl. Acad. Sci.*, (89); 5675-5679.

- Lauterbur, P. C. 1973. Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, (242); 190–191.
- Li, X. 2014. *Functional Magnetic Resonance Imaging Processing*. Springer, Dordrecht Heidelberg New York London. Page 10.
- Lindquist, M.A. 2008. The Statistical Analysis of fMRI Data. *Institute of Mathematical Statistics Statistical Science*, 23(4); 439–464.
- Logan, B. R. and Rowe, D. B. 2004. An Evaluation of Thresholding Techniques in fMRI Analysis. *Neuroimage*, (22); 95-108.
- Maes, F., Collignon, A., Vandermeulen, Marchal, D. G. and Suetens, P. 1997. Multimodality image registration by maximization of mutual information. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. Volume: 16 , Issue: 2.
- Magerkurth, J., Mancini, L., Penny, W., Flandin, G., Ashburner, J., Micallef, C., De Vita E., Daga, P., White, M., J. Buckley, C., Yamamoto, A., K., Ourselin, S., Yousry, T., Thornton, J. S. and Weiskopf, N. 2015. Objective Bayesian fMRI analysis: a pilot study in different clinical environments. *Frontiers in Neuroscience*, Volume 9, Article 168.
- Maggiore, V. D., Pedro, W. C., Neto. R. P. and McIntosh, A. R. 2002. An Empirical Comparison of SPM Preprocessing Parameters to the Analysis of fMRI Data. *NeuroImage*, (17); 19–28.
- Mansfield, P. and Maudsley, A. 1976. Line scan proton spin imaging in biological structures by NMR. *Physics in Medicine and Biology*, (21); 847-852.
- Marchini, J. L. and Ripley, B. D. 2000. A New Statistical Approach to Detecting Significant Activation in Functional MRI. *NeuroImage*, (12); 366-380.
- Maus, B. and Breukelen, G. V. 2014. POBE: A Computer Program for Optimal Design of Multi-Subject Blocked fMRI Experiments. *Journal of Statistical Software*, Volume 56, Issue 9.
- Mazziotta, J., Toga, A., Evans, A., Fox, P., Lancaster, J., Zilles, K., Woods, R., Paus, T., Simpson, G., Pike, B., Holmes, C., Collins, L., Thompson, P., MacDonald, D., Iacoboni, M., Schormann, T., Amunts, K., Gallagher, N. P., Gayler, S., Parsons, L., Narr, K., Kabani, N., Le Goualher, G., Boomsma, D., Cannon, T., Kawashima, R. and Mazoyer, B. 2001. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *The Royal Society*, (356), 1293-1322.
- Mikl, M., Mareček, R., Hlušík, P., Pavlicová, M., Drasticha A., Chlebus P., Brázdil, M. and Krupaf, P. 2008. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magnetic Resonance Imaging* (26); 490–503.

- Molloy, E. K., Meyerand, M. E. and Birna, R. M. 2014. The influence of spatial resolution and smoothing on the detectability of resting-state and task fMRI. *Neuroimage*, (86); 221–230.
- Nichols, T. E. and Holmes, A. P. 2002. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples. *Hum. Brain Mapp.*, (15); 1–25.
- Noll, D. C., Genovese, C. R., Nystrom, L. E., Vazquez, A. L., Forman, S. D., Eddy, W. F. and Cohen, J. D. 1997. Estimating Test-Retest Reliability in Functional MR Imaging: Application to Motor and Cognitive Activation Studies. *MRM* 38508-517.
- Ogawa, S. T., Lee M., Kay, A. R. and Tank, D. W. 1990. Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci., Biophysics* (87); 9868-9872.
- Pauli, R., Bowring, A., Reynolds, R., Chen, G., Nichols, T. E. and Maume, C. 2016. Exploring fMRI Results Space: Variants of an fMRI Analysis in AFNI, FSL ve SPM. *Frontiers in Neuroinformatics*, Volume 10, Article 24.
- Pauling, L. and Coryell, C. D. 1936. The Magnetic Properties and Structure of Hemoglobin, Oxyhemoglobin and Carbonmonoxyhemoglobin. *Proc Natl Acad Sci*, 22(4); 210–216.
- Patel, R. S., Ville, D. V. D. and Bowman, F. D. 2006. Determining significant connectivity by 4D spatiotemporal wavelets packet resampling of functional neuroimaging data. *NeuroImage*, (31); 1142 – 1155.
- Penny, W. D., Kiebel, S. and Friston, K. 2003. Variational Bayesian inference for fMRI time series. *NeuroImage*, (19); 727–741.
- Penny, W. D., Trujillo-Barreto, N. J. and Friston, K. J. 2005. Bayesian fMRI time series analysis with spatial priors. *NeuroImage*, (24); 350– 362.
- Penny, W. D., Flandin, G. and Trujillo-Barreto, N. J. 2007. Bayesian Comparison of Spatially Regularised General Linear Models. *Hum Brain Mapp.*, 28 (4):275-93.
- Penny, W. D., Stephan, K. E., Daunizeau, J., Rosa, M. J., Friston, K. J., Schofield, T. M. and Leff, A. P. 2010. Comparing Families of Dynamic Causal Models. *Plos Computational Biology*, 6(3); e1000709.
- Penny, W. D. 2016. Bayesian Analysis of fMRI data with Spatial Priors. <https://www.researchgate.net/publication/267974889>.
- Petersen, S. E. and Dubis, J. W. 2012. The mixed block/event-related design. *Neuroimage*, 15; 62 (2); 1177–1184.

- Romboust, S. A. R., Barkhofb, F., Sprengera, M., Valkb, J. and Scheltensc, P. 1997. The Functional Basis of Ocular Dominance: Functional MRI (fMRI) Findings. *Neuroscience Letters*, Elsevier Inc., 221 (1); 1-4.
- Roy, C.S. and Sherrington, C.S. 1890. On the regulation of blood supply of the brain. *J Physiol.* (1); 85–108.
- Seghier, M. L. 2008. Laterality index in functional MRI: methodological issues. *Magnetic Resonance Imaging*, (26); 594–601.
- Sidén, P., Eklund, A., Bolin D. and Villani, M. 2016. Fast Bayesian whole-brain fMRI Analysis with Spatial 3D Priors. arXiv 1606.00980v2, stat.co.
- Teng, M., Nathoo, F. S. and Johnson, T. D. 2017. Bayesian Analysis of fMRI data with Spatially-Varying Autoregressive Orders. arXiv:1710.01434v1 [stat.CO].
- Terzi, Y., Murat, N. ve Cengiz, M. A. 2008. Bayeşçi hipotez testleri ve Bayes faktörü. *E-journal of New World Sciences Academy*, (3); 321-329.
- Thulborn, K. R., Waterton, J. C., Matthews, P. M. and Radda, G. K. 1982. Oxygenation dependence of the transverse relaxation time of water protons in whole blood at high field. *Biochimica. Biophysica. Acta*, (714); 265-270.
- Uğurbil, K., Garwood, M., Hendrich, K., Hinke, R., Hu, X., Menon, R.S., Merkle, H., Ogawa, S. and Salmi, R. 1993. Imaging at High Magnetic Fields; Initial Experiences at 4 Tesla. *Magn Reson Quarterly*. (9); 259 – 277.
- Uğurbil, K. 2012. Development of functional imaging in the human brain (fMRI); the University of Minnesota experience. Elsevier Inc., *Neuroimage*. (62); 613-619.
- Ulmer, S. and Jansen O., 2013. *Basics and Clinical Applications*, Springer, 320, USA
- Van de Ville, D., Blu, T. and Unser, M. 2006. An Overview of Wavelet-Based Techniques for fMRI Data Analysis. *IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine*, 0739-5175.
- Wager, T. D. and Lindquist, M. A. 2015. Principles of fMRI. <http://leanpub.com/principlesoffmri>.
- White, T., O'Leary, D., Magnotta, V., Arndt, S., Flaum, M. and Andreasen, N. C. 2001. Anatomic and functional variability: the effects of filter size in group fMRI data analysis. *Neuroimage*, 13(4); 577–88.
- Wilke, M. and Lidzba, K. 2007. LI-tool: A new toolbox to assess lateralization in functional MR-data. *Journal of Neuroscience of Methods*, (163), 128–136.

- Woods, R. P., Cherry, S. R. and Mazziotta, J. C. 1992. Rapid Automated Algorithm for Aligning and Reslicing PET-Images. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 16 (4); 620-633.
- Woolrich, M. W., Jbabdi, S., Patenaude, B., Chappell, M., Makni, S., Behrens, T., Beckmann, C., Jenkinson, M. and Smith, S. M. 2009. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* (45); 173–S186.
- Woolrich, M. W. 2012. Bayesian inference in fMRI. *NeuroImage* (62); 801–810.
- Worsley, K. J. and Friston, K. J. 1995. Analysis of fMRI Time-Series Revisited Again. *Academic Press Inc., Neuroimage*, (2); 173-181.
- Wu, D. H., Friedman, L., Suri, J. and Magnotta, V. 2006. Spatial Smoothness and Image Analysis in Statistical Brain Mapping for functional Magnetic Resonance (fMRI) and Positron Emission Tomography (PET). *IEEE* 1-4244-0069-4/06.
- Yang, X., Kang, H., Newton, A. T., and Landman, B. A. 2014. Evaluation of Statistical Inference on Empirical Resting State fMRI. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, Vol. 61, No. 4.
- Yargholi, E. and Zadeh, G. A. H. 2016. Brain Decoding-Classification of Hand Written Digits from fMRI Data Employing Bayesian Networks. *Frontiers in Human Neuroscience*, (10); Article 351.
- Yetkin, F. Z., McAuliffe, T. L., Cox, R. and Haughton, V. M. 1996. Test-Retest Precision of Functional MR in Sensory and Motor Task Activation. *AJNR Am J Neuroradiol*, (17); 95–98.
- Yıldırım, S. ve Dane, Ş. 2007. Serebral Lateralizasyon ve El Tercihi. *The Eurasian Journal of Medicine*, (39).
- Ylipaavalniemi, J. and Vigário, R. 2007. Analyzing consistency of independent components: An fMRI illustration. *NeuroImage*, (39); 169–180.
- Zhang, L., Guindani, M. and Vannucci, M. 2015. Bayesian Models for fMRI Data Analysis. *Wiley Interdiscip Rev Comput Stat.*, 7(1); 21–41.

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hacer DAŞGIN
Doğum Yeri : Sarıkaya/YOZGAT
Doğum Tarihi : 30/08/1983
Medeni Hali : Bekar
Yabancı Dili : İngilizce, Fransızca

Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)

Lise : Sarıkaya Süper Lisesi (2002)
Lisans : Ondokuzmayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü (2010)
Yüksek Lisans: Ondokuzmayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Atom ve Molekül Fiziği (Şubat 2011 – Eylül 2013)

Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl

Ondokuzmayıs Üniversitesi Rektörlüğü 2011-2013

Yayınlar (SCI) (Yayın yılları dikkate alınmalıdır)

1. **Daşgin, H.**, Şaka İ. (2017). Product operator theory for IS ($I=1/2$ $S=3/2$) spin system. Citation: AIP Conference Proceedings 1815, 030004; doi: 10.1063/1.4976352
2. **Dasgin, H.**, Yaman, A. and Yılmaz, A. 2019. Preprocessing steps in fMRI: Smoothing Communications, Physical Sciences and Engineering (in review)

Hakemli Dergiler (Yayın yılları dikkate alınmalıdır)

1. **Dasgin, H.**, Yaman A., (2018). Preprocessing steps in fMRI: Smoothing, 5-9 Eylül 2018 Bodrum, Türk Fizik Derneği 33. Uluslararası Fizik Kongresi Özet Kitabı
2. **Dasgin, H.**, Yaman A., (2018). Statistical parametric mapping of hand movements using block design in fMRI (Beyin Araştırmaları Derneği Özet Kitabı, 20-23 Eylül 2018)

3. **Daşgın, H.,** Yaman A., Statistical parametric mapping in fMRI, 6-10 Eylül 2017 Bodrum, Türk Fizik Derneği 33. Uluslararası Fizik Kongresi Özet Kitabı.

Ulusal Kongre Sunum (Sunum tarihleri dikkate alınmalıdır)

1. 20-23 Eylül 2018 İstanbul - Beyin Araştırmaları Derneği 16. Ulusal Sinirbilim Kongresi poster sunumu ile katılım
2. 19-21 Haziran 2014 Kayseri - 21. İstatistiksel Fizik Günleri toplantısı - katılımcı
3. 2011- 2013 Eğitim Fakültesi Samsun Eğitim Vizyonu Projesi kapsamında düzenlenen 13. Büyük Eğitim Şurası – Görevli

Uluslararası Kongre Sunum (Sunum tarihleri dikkate alınmalıdır)

1. 5-9 Eylül 2018 Bodrum- Türk Fizik Derneği 34. Uluslararası Fizik Kongresi sözlü sunum ile katılım
2. 6-10 Eylül 2017 Bodrum - Türk Fizik Derneği 33. Uluslararası Fizik Kongresi sözlü sunum ile katılım
3. 6-9 Eylül 2016 Bodrum - Türk Fizik Derneği 32. Uluslararası Fizik Kongresi sözlü sunum ile katılım