



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



YÜKSEK LİSANS TEZİ

**DİNLENME DURUMUNDA FONKSİYONEL MRI
SİNYALLERİNİN ANALİZİ**

Eteri Reyyan BABALI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Biyomedikal Mühendisliği Programı

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Ayten KUNTMAN**

Nisan, 2018

İSTANBUL

Bu çalışma, 11.04.2018 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Biyomedikal Mühendisliği Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

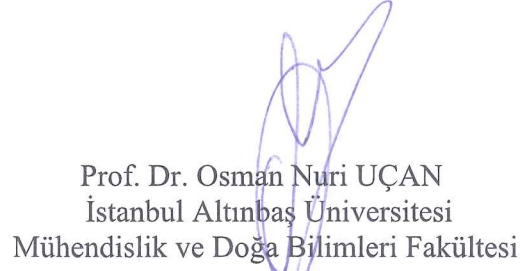
Tez Jürisi



Prof. Dr. Ayten KUNTMAN (Danışman)
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Fırat KAÇAR
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Prof. Dr. Osman Nuri UÇAN
İstanbul Altınbaş Üniversitesi
Mühendislik ve Doğa Bilimleri Fakültesi



Doç. Dr. Yasin ÖZÇELEP
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



Yrd. Doç. Dr. Aysel ERSOY
İstanbul Üniversitesi
Mühendislik Fakültesi



20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, İstanbul Üniversitesi’nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü’nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.

Bu tez, İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yürütücü Sekreterliğinin 51521 numaralı projesi ile desteklenmiştir.

ÖNSÖZ

Tezimin hazırlanması aşamasında bana verdiği destek ve gösterdiği anlayıştan dolayı tez danışmanım Sn. Prof. Dr. Ayten Kuntman'a ve Sn. Prof. Dr. Aydın Akan'a, İ.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji çalışma grubuna ve Sn. Prof. Dr. Tamer Demiralp'e destekleri için teşekkür ederim.

Hayatımın her döneminde beni destekleyen aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Nisan 2018

Eteri Reyryan BABALI



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vii
TABLO LİSTESİ.....	ix
SİMGE VE KISALTMA LİSTESİ	x
ÖZET	xi
SUMMARY	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. PROBLEM VE TEZİN KATKISI	1
1.2. TEZİN ORGANİZASYONU	4
2. GENEL KISIMLAR.....	5
2.1. FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME	5
2.1.1. Manyetik rezonans görüntüleme yönteminin fiziksel temeli	5
2.1.2. BOLD kontrast ve Ekoplanda görüntüleme	8
2.1.3. BOLD sinyal ve beyin aktivitesi	10
2.2. SPONTAN AKTİVİTE VE DİNLENME HAL AĞLARI	12
2.3. FONKSİYONEL BAĞLANTILAR VE NÖROLOJİK BOZUKLUKLARI	15
2.4. DİNLENME DURUMUNUN ANALİZİ	16
2.4.1. Bağımsız bileşen analizi	16
2.4.2. Öbeklemeye genel bakış.....	18
2.4.2.1. Spektral öbekleme ve k -ortalama öbekleme algoritması	19
2.4.2.2. Yaklaşık spektral öbekleme.....	21
2.4.2.3. YSÖ için jeodezik bazlı hibrit uzaklıklar	23
3. MALZEME VE YÖNTEM.....	24
3.1. DENEY	24
3.1.1. Kriyojen sistemi, manyet ve gradiyent sistemleri	25
3.1.2. RF sistemi.....	26
3.1.3. Alıcı ve verici sargılar	27
3.2. ALINAN VERİ İŞLEME AŞAMALARI.....	27
3.2.1. Ön işleme süreci	28

3.2.1.1. Geometrik düzeltme (Realignment)	28
3.2.1.2. Kesit zamanlaması (Slice Timing)	29
3.2.1.3. Bölütleme (Segmentation) ve Standartlaştırma(Standartization).....	30
3.2.1.4. Yumuşatma (Smoothing).....	31
4. BULGULAR.....	32
4.1. Bağımsız bileşen analizi yöntemin sonuçları	35
4.2. Yaklaşık spektral öbekleme yöntemin sonuçları.....	36
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	37
KAYNAKLAR.....	39
ÖZGEÇMİŞ	44



ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 2.1: Ekoplanda sekansı ve yörünge nin sinyal sekansı [5].....	9
Şekil 2.2: Nöron aktivasyonu sırasında venöz kan oksijenlenme artışı. Nöron grupların uyarma ve beraberindeki kan akışında bir artış arteriovenöz oksijen farkı azalmaya neden olur [27].	10
Şekil 2.3: Hemodinamik yanıt fonksiyonunun şematik diyagramı. (a) uyarıcıdan hemen sonra ilk daldırma, (b) BOLD sinyalinin maksimuma ulaşması için gereken süre ve (c) uyarıcıdan sonraki çukur göstermektedir [30].	11
Şekil 2.4: Dinlenme hal ağları [35].	12
Şekil 2.5: Frajil X sendromunlu hastalarda üç projeksiyonda varsayılan kip ağı içerisinde spontan nöronal aktivitenin bölgeleri. 1 - singulat girus precuneus arka kısımları, 2 - anterior singulat girus, medial frontal lobu, 3 - parietal lob, 4 - singulat girus [36].	13
Şekil 2.6: Frajil X sendromunlu ve sağlıklı gönüllülerde fonksiyonel bağlantının karşılaştırılması. Kırmızı renk, dinlenme sırasında spontan aktivitenin olduğu bölgeleri işaretler. Frajil X sendromunlu hastalarda ilgili alanlarına göre daha yüksek tutarlılık, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksektir. Sol: İlgili bölge - sağ inferior parietal. 1 - supramarjinal girus, 2 – postcentral girus. Sağ: İlgili bölge - sağ angular girus. 1-singulat girus, 2-parasentral lob, 3 – medial frontal girus. [36].	14
Şekil 2.7: Varsayılan kip ağı. Üstte - sonuçlar tüm beyin yanlış keşif oranında görüntülenmesi için eşitlendi, $p < 0.01$ düzeltildi ve ortalama T1 yapısal görüntü oluşturulur. Altta - bilinçsiz hastaları bilinçli hastalardan ayırt eden varsayılan kip ağ bağlantısı içindeki beyin alanları. Sonuçlar tüm beyin yanlış keşif oranında görüntülenmesi için eşitlenmiştir. $p < 0.05$ düzeltilerek kontrollerin ortalama T1 yapısal görüntü oluşturulur [37].	15
Şekil 2.8: SPM ile ön işleme aşama sonrasında BBA ayrışmasının illüstrasyonu [48].	17
Şekil 2.9: Bağımsız komponentlere ayrılmış fMRG verilerinin şematiği. BBA algoritması tarafından çıkarılan her bileşen, mekansal bir haritadan "bir voksel değer grubu" ve bir seferde aktive edilmesinden oluşur [15].	18
Şekil 2.10: YSÖ algoritması adımları [53].	22
Şekil 2.11: Sol: veri atamanın iki boyutlu projeksiyonu (siyah daireler) en yakın merkeze (beyaz daireler). Altı veri vektörü (sol taraf), iki küme merkezine atanır (sağ taraf) [54].	23

Şekil 3.1: FMRG verilerin zaman serisi [30].....	24
Şekil 3.2: MRG cihazın blok diyagramı [27].....	26
Şekil 3.3: Sargı devresi [27].....	27
Şekil 3.4: Dönmeler ve deplasmanlar eksen X, Y, Z boyunca [30].....	28
Şekil 3.5: Katı cismin parametrik dönüşüm matrisi [30].	29
Şekil 3.6: Kesitlerin interpolasyonu [27].	30
Şekil 3.7: Bölütlenmiş gri madde-1, beyaz madde-2, beyin omurilik sıvısı -3, beyin/kafatası-4. Üstte bölütlenmiş deneysel görüntüler, altta anatomik atlastan görüntüler [30].	30
Şekil 3.8: Veri yumuşatma [30]	31
Şekil 4.1: Bağımsız birleşen analizi (BBA). DMN bölge spontan nöron aktivitesi üç düzlemde (aksial kesme - üstten görünüşü, sagittal - önden görünüşü, koroner - yan görünüşü) sağlıklı gönüllü grubu. 1 - anterior singulat girus, medial frontal lobu; 2 - singulat girus precuneus arka kısımları; 3, 4 - Parietal lobların alt parçalar. Tek numene t-testi, $p < 0.05$	35
Şekil 4.2: Yaklaşık spektral öbekleme (YSÖ) analizi. DMN bölge spontan nöron aktivitesi üç düzlemde (aksial kesme - üstten görünüşü, sagittal - önden görünüşü, koroner - yan görünüşü) sağlıklı gönüllü grubu. 1 - anterior singulat girus, medial frontal lobu; 2 - singulat girus precuneus arka kısımları; 3, 4 - Parietal lobların alt parçalar. Tek numene t-testi, $p < 0.05$	36

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 4.1: Dinlenme durumu ağlarını belirlemek için yapılan işlemlerin akış grafiği. 33

Tablo 4.2: DMN bölge spontan nöronal aktivitesinin BBA yöntemin sonuçları. 34

Tablo 4.3: DMN bölge spontan nöronal aktivitesinin YSÖ yöntemin sonuçları. 34



SİMGE VE KISALTIMA LİSTESİ

Simgeler

Açıklama

TE	: Eko dinlenme süresi
TR	: Radyofrekans dalgasının tekrarlanma süresi
T₁	: Longitudinal relaksasyon süresi
T₂	: Transvers relaksasyon süresi
T₂*	: Entegre işlemin süresi

Kısaltmalar

Açıklama

ASC	: Approximate Spectral Clustering (Yaklaşık Spektral Öbekleme)
ADC	: Analog Digital Converter
BBA	: Bağımsız Bileşen Analizi
BOLD	: Blood Oxygen Level Dependent (Kan Oksijen Seviyesi Bağımlı)
DD-fMRG	: Dinlenme durumunda fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
dHb	: Dezoksihemoglobin
DMN	: Default Mode Networks (Varsayılan Kıp Ağı)
EPI	: Echo-Planar Imaging (Ekoplanda görüntüleme)
ICA	: Independent Component Analysis (Bağımsız Bileşen Analizi)
fMRG	: fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
FC	: Functional Conectivity
HbO₂	: Oksihemoglobin
MNI	: Montreal Neurological Institute (Montreal Nörolojik Enstitüsü)
MR	: Manyetik Rezonans
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RF	: Radyo Frekans
RS-fMRI	: Resting-State functional Magnetic Rezonans Imaging
SBA	: Seed Based correlation Analysis
SPM	: Statistical Parametric Mapping (İstatistiksel Parametrik Haritalama)
SÖ	: Spektral Öbekleme
TTA	: Tohum Tabanlı korelasyon Analizi
YSÖ	: Yaklaşık Spektral Öbekleme

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DİNLENME DURUMUNDA FONKSİYONEL MRI SİNYALLERİNİN ANALİZİ

Eteri Reyyan BABALI

İstanbul Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Danışman : Prof. Dr. Ayten KUNTMAN

Dinlenme-durumunda fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (DD-fMRG), nörolojik bozukluklar ile beyin fonksiyonel bağlantısallık arasındaki değişim analizinde gelişmekte olan güçlü bir yöntemdir. Beynin farklı alanları arasındaki fonksiyonel bağlantıların varlığı ve boyutunu değerlendirmek için DD-fMRG verilerinin işlenmesinde en çok kullanılan yöntemlerden bağımsız bileşen analizi (BBA), tohum tabanlı korelasyon analizi (TTA) ve öbeklemedir.

Bu çalışmada, Philips Achieve 1.5T MRG sistemi T_2^* ağırlıklı ekoplarda görüntüleme metodu kullanılarak sağlıklı 11 erkek ve 9 bayan (20-41 yaş arasında) gönüllü katılımcılardan 200 dinamik 3D-tomogram alınarak insan beyninde dinlenme durumundaki farklı fonksiyonel bağlantıları tespit edilmiştir. Çeşitli nörolojik bozuklukların, bu farklı fonksiyonel bağlantılarda yarattığı değişiklikleri ortaya koyabilmek için katılımcılardan elde edilen DD-fMRG görüntüleri üzerinde jeodezik benzerlik ölçütleri esasına dayanan yaklaşık spektral öbekleme (YSÖ) metodu kullanılmıştır. DD-fMRG verilerinin BBA ve güncel bir yöntem olan YSÖ yöntemleri ile işlenmesi ve öbeklenmesi sonucunda, beyin dinlenme hal ağlarının tespit edilmesi çalışmaları yapılmıştır. YSÖ sonuçları literatürdeki diğer yöntemler ile kıyaslanarak sonuçları irdelenmiştir.

Nisan 2018, 57 sayfa.

Anahtar kelimeler: Dinlenme hal ağları, vasayılan kip ağı, yaklaşık spektral öbekleme.

SUMMARY

M.Sc. THESIS

ANALYSIS OF RESTING-STATE FUNCTIONAL MRI SIGNALS

Eteri Reyyan BABALI

İstanbul University

Institute of Graduate Studies in Science and Engineering

Department of Biomedical Engineering

Supervisor : Prof. Dr. Ayten KUNTMAN

Resting-State fMRI (RS-fMRI) represent an emerging and powerful tool to explore brain functional connectivity (FC) changes associated with neurologic disorders. Independent component analysis (ICA), seed-based correlation analysis (SBA) and clustering are the most commonly used methods of processing RS-fMRI data to assess the presence and size of functional connectivity between different areas of the brain.

In the experiment, 200 dynamic 3D-tomograms were taken from healthy 11 male and 9 female volunteers (aged 20-41 years) using T_2^* weighted echo-planar imaging method with the Philips Achieve 1.5 T MRI system for different functional connections have been identified in the resting state of the human brain. In order to reveal the changes that have been created by diverse of neurological disorders in these functional connections the approximate spectral clustering method (ASC) based on the basis of geodesic measurement similarities of RS-fMRI images obtained from volunteers was used. As a result of processing and clustering of RS-fMRI data by ICA and up-to-date ASC methods, work on detection of brain resting state networks was done. The results obtained by ASC method were examined by comparing with the other methods publicized in literature.

April 2018, 57 pages.

Keywords: Resting state networks, default mode network, approximate spectral clustering.

1. GİRİŞ

1.1. PROBLEM VE TEZİN KATKISI

Dünyanın en yaygın 50 hastalık sıralamasında nörolojik rahatsızlıklar ilk 20'de yer almaktadır. Dünya sağlık örgütüne göre sıkça gözlenen Alzheimer [1], Parkinson hastalıkları [2], demans [3], nöropatiler ve diğer dejeneratif hastalıklar artış göstermektedir. Bu nörolojik hastalıkları gözlemek için manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri dünyada oldukça yaygın kullanılmaktadır [4]. MRG'nin özel bir yazılım uygulaması olan fonksiyonel MRG (fMRG) [5] ile yüksek uzaysal çözünürlükte beyin fonksiyon haritalama için aktif olarak kullanılmaktadır. Böylece, fMRG beynin belirli alanlarında görülen yapısal değişikliklerle metabolik anormallikleri tanımlamayı ve bunlara bağlı davranış bozuklukları arasında bağlantılar kurmayı mümkün kılar.

Görev tabanlı ya da uyarıcı odaklı etkenler fMRG beyin fonksiyonlarını anlamamızda önemlidir. Bir görev veya bir uyarı yapıldığı zaman kan oksijen seviyesi bağımlı (Blood oxygen level dependent: BOLD) sinyalin değişimine göre beynin belli bölgelerinin aktif olduğunu gösterir. Beynin farklı bölgelerinde oluşturduğu aktivasyonlar hemodinamik parametrelerin değişmesine, deoksihemoglobinin azalmasına ve oksigemoglobinin artmasına yol açar. Bu olgu, görüntülerin T_2^* serisinde sinyal yoğunluğunun artmasını ifade etmektedir. Bu durumun ölçümü de dolaylı nöronal aktivasyon boyutunu belirlemeye sağlar [6].

Son yıllarda dinlenme-durumunda fMRG (DD-fMRG) tekniği büyük ilgi çekmektedir. Çalışma ilkesi klasik fMRG ile aynı olmakla birlikte tek fark DD-fMRG herhangi bir görev ve uyarı bulunmamaktadır. BOLD sinyalin düşük frekanslı dalgalanmaları (< 0.1 Hz) DD-fMRG analizinde önem kazanmaktadır [7, 8]. Dış uyarıcılardan bağımsız olsa da bu sinyaller ile güçlü beyin yapıları arasındaki korelasyonu göstermektedir.

İnsan beyni yapısal ve işlevsel olarak karmaşık bir ağıdır. Beynin çok sayıda farklı bölümleri birleştirildiğinde her biri belli bir işlevi yerine getirir. Bununla birlikte, bu bölümler birbiriyle iletişim kurup bir program gerçekleştirirken birleşik bir sistem oluşturup beyne gelen bilgi yapısal ya da işlevsel olarak birbiriyle ilişkili sabit bir işleme merkezlerinde işlenmektedir [9, 10]. Senkronize aktivite ve salınım frekansına sahip olan nöronlar kümeler halinde

birleştirebilir. Bu kümeleri temsil eden belli özelliklere sahip olan birkaç homojen elemanların birliği bağımsız bir birim olarak kabul edilerek beyin dinlenme hal ağları olarak (ing. resting state network) adlandırılır. Beynimizdeki bazı bölgeler, dinlenme anında, diğer beyin bölgelerine göre daha aktiftir [9]. Beyin dinlenme ağlarının oldukça çok sayıda tespit edilen tipleri; görsel ağ, motor ağ, lateralize ağ, varsayılan kip ağı (DMN), bilateral temporal insular korteks ağlarıdır [11-14].

İstirahat halinde bağlantıları tanımlamak için DD-fMRG, görev veya uyarıcı yokluğunda meydana gelen uzamsal olarak ayrı olan bölgeler arasındaki senkron aktivasyonları tespit eder. Aktivasyon-görev ilişkili fMRG, DD-fMRG ile karşılaştırıldığında önemli avantajlara sahiptir. Bu avantajlar: i) DD-fMRG’de bireyin performansı ve tepkisi, herhangi bir göreve verilen tepki değil, sadece dinlenme konumundaki kan oksijen seviyesi bağımlı fMRG sinyalleri ile ölçülür. ii) Tek bir veri kümesi, tüm beyin fonksiyonel bağlantılarını keşfetmeyi sağlayan dinlenme halindeki ağları kümesini elde etmek için yeterlidir.

Beynin farklı alanları arasındaki fonksiyonel bağlantıların varlığı ve boyutunu değerlendirmek için DD-fMRG verilerinin işleminde en çok kullanılan yöntemlerden bağımsız bileşen analizi (BBA) [15], tohum tabanlı korelasyon analizi (TTA) [10] ve öbekleme [16, 17] önerilmiştir.

Tohum tabanlı korelasyon analizi (TTA) fonksiyonel bağlantılı analiz için en yaygın yaklaşımdır. Kullanıcı tarafından belirtilen bölgede ortalama zaman serisiyle korelasyon edilen vokselleriyle bir set tanımlar. Beyin sistemlerini belirlemede denekler genelinde son derece yararlı olmuştur. Ancak TTA ile tespit edilen beyin sistemleri tohum bölgeye bağımlı olduğundan grup analizinde zorluk ortaya çıkmaktadır.

Fonksiyonel bağlantı analizi için BBA [18, 19] popüler alternatif veri tabanlı yöntemdir. BBA bütün beyin boyunca aktivite değişimini hesaba katmak amacıyla bağımsız uzamsal kaynakları yalıtarak farklı fonksiyonel ağları belirtmek için kullanılır. BBA kullanımını kısıtlayan etkenler ise kaynak seçiminde kaç bileşenin tercih edilmesi gerektiğidir. Bugüne kadar birincil kaynakların belirlenmesi için herhangi bir standart veya güvenilir bir çözüm yoktur. Öbekleme minimum ön varsayımlar ile veri araştırma sağlayan aynı zamanda görevleri öncelik katmak için güçlü veri tabanlı bir yaklaşım sağlar. Öbekleme yaklaşımları esas olarak benzerliklerine göre grup fMRG zaman serisi için kullanılır. Klasik öbekleme yaklaşımlarından bazıları, k -ortalama ve bulanık k -ortalama gibi bir uzaklık ölçütü esaslı yöntemlerdir [20]. Örneğin, Öklid

uzaklıkları ve Mahalanobis uzaklıkları, sırasıyla, hiper-küresel ve hiper-elipsoidal kümeler şeklini zorlar. Bu eksikliği aşmak için, benzerlik matrisinin öz vektörleri uzayında öbekleme ile düzensiz şekilli kümeleri elde etmek için hem de parametrik modellere uymayan gerçek kümeleri bulmada daha başarılı spektral öbekleme (SÖ) yöntemi önerilmiştir [21]. Öz değer ayırışımı SÖ'nin yüksek hesaplama yükü ve bellek gereksinimi yüzünden uygulanması sorun oluşturmaktadır. Bu sorunun çözümü için geliştirilen yaklaşık SÖ (YSÖ) yöntemleri tüm veri setini kullanmak yerine tüm veri setinden azaltılmış veri temsilcileri seti kullanır. Orijinalde öbekleme yöntemi olan k -ortalama kullanır. k -ortalama yönteminin rasgele kaynaklı ilk merkez atama sorununu çözmek amacıyla ilk kez k -ortalama öbekleme [22] yöntemi Yalçın B. ve Taşdemir K. [23] tarafından kullanılmıştır. Öklid tabanlı Gauss kernel benzerlik fonksiyonu yerine jeodezik uzaklık tabanlı benzerlik kullanılmıştır. Yalçın B. ve Taşdemir K. önerilen yöntem YSÖ'nin ortaya çıkardığı bütün bilgileri bu şekilde kullanarak daha iyi bir benzerlik sunumu edilmesini sağlamıştır.

Bu tezde fMRG sinyallerinin, beyin dinlenme hal ağlarının tespit edilmesi çalışılmıştır. Philips Achieve 1.5T MRG sistemi T_2^* ağırlıklı ekoplarda görüntüleme metodu kullanılarak sağlıklı 11 erkek ve 9 bayan (20-41 yaş arasında) gönüllü katılımcılardan 200 dinamik 3D-tomogram alınarak insan beyninde dinlenme durumundaki farklı fonksiyonel bağlantıları tespit edilmiştir. Çeşitli nörolojik bozuklukların, bu farklı fonksiyonel bağlantılarda yarattığı değişiklikleri ortaya koyabilmek için katılımcılardan elde edilen DD-fMRG görüntüleri üzerinde jeodezik benzerlik ölçütleri esasına dayanan yaklaşık spektral öbekleme (YSÖ) metodu kullanılmıştır. YSÖ literatürdeki diğer yöntemler ile kıyaslanarak sonuçları irdelenmiştir. BBA, SÖ analizi yöntemleri ile işlenmesi ve öbeklenmesi sonucunda elde edilen sonuçlar sağlıklı bireylerde beyin fonksiyonlarını yöneten farklı ağların sınıflandırılması konusunda DD-fMRG verileri yaklaşık spektral öbekleme yönteminin jeodezik kriteriyle kullanarak diğer yöntemlere göre daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur.

1.2. TEZİN ORGANİZASİYONU

Bu tez aşağıdaki şekilde organize edilmiştir:

Bölüm 2’de, MRG’nin fiziksel temeli incelenip fonksiyonel MRG’nin çalışma prensibinden bahsedilmiştir. Devamında spontan aktivite ve dinlenme hal ağıları hakkında bilgi verilmektedir. Fonksiyonel bağlantıların ne olduğı, tespit edilip nasıl nörolojik bozukluklara fayda olabileceğine değinilmiştir. Dinlenme durumu analizinde en sık kullanan yöntemlere yer verip kullanılan YSÖ yöntemine değinilmektedir.

Bölüm 3’te, deney ve deneysel ölçütleri hakkında bilgi verilmektedir. Veri toplama süreci ve fMRG’nin hangi parametreleri kullandığına yer verilmiştir. Veri işleme aşamaları adım adım açıklamaktadır.

Bölüm 4’te, alınan sonuçlara yer verilmiştir.

Bölüm 5’te, tartışma ve sonuçlar literatüre göre yorumlamıştır. Çalışmanın klinik için katkısına değinilmiştir.

2. GENEL KISIMLAR

2.1.FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

MRG [4], halen tüm dünya üzerinde en fazla araştırma yapılan ve çok hızlı gelişen bir yöntemdir. MRG'nin özel bir yazılım uygulaması olan fMRG, beynin yüksek uzaysal çözünürlük ile elde edilen beyindeki fonksiyon haritalaması için aktif olarak kullanılmaktadır. Metabolik fonksiyonları gözlemlemek için kanın oksijenlenme miktarına bağlı değişimleri için sıkça kullanılan BOLD fMRG'dir.

2.1.1. Manyetik rezonans görüntüleme yönteminin fiziksel temeli

MRG - insan vücut organlarının yüksek kalitede görüntülerini elde etmek için kullanılan bir görüntüleme tekniğidir. MR yöntemi nükleer manyetik rezonans uzun zamandır bilinen prensiplere dayanmaktadır.

MRG'de sinyal kaydı rezonans olduğu çekirdeklerinden geliyor. MR uygun olan çekirdekler hidrojen (^1H), karbon (^{13}C), azot (^{14}N), flor (^{19}F), sodyum (^{23}Na) fosfor (^{31}P) 'dur. İki nedenden dolayı MR'da en sık hidrojen proton (^1H) kullanılır: MR sinyale yüksek hassasiyet ve biyolojik dokularda yüksek doğal içerik.

Manyetik alanında spin presesyon frekansı (Larmor frekansı) iki faktör tarafından belirlenir. Birinci faktör γ orantı sabiti gyromanyetik oran olarak tanımlanmıştır ve çekirdeğin boyutu ile ilgili özel bir değerdir. İkinci ise manyetik alanın gücüdür (B_0).

$$\omega = \gamma \cdot B_0 \quad (2.1)$$

Manyetik alan gücü değişikliği presesyon frekansını değişikliğinde beraberinde getirecektir. Bu nedenle spin uzamsal lokalizasyonu belirlemek için manyetik alan gradyanı kullanabilmektir. Standart MRG sistemlerinde uzayda üç boyutlu uzamsal kodlama yapabilmek için x , y ve z yönlerinde gradyan manyetik alanı yaratan ayrı gradyan sargıları bulunur.

Üç boyutlu Bloch denklemi göz önünde bulundurulduğunda:

$$\begin{aligned}\frac{dM_x}{dt} &= \gamma M_y B - \frac{M_x}{T_2} \\ \frac{dM_y}{dt} &= -\gamma M_x B - \frac{M_y}{T_2} \\ \frac{dM_z}{dt} &= -\gamma \frac{M_z - M_0}{T_1}\end{aligned}\quad (2.2)$$

Birinci ve ikinci sistemin denklemi ana eksen etrafında spin presesyon x ve y eksenleri boyunca mıknatıslanma değişikliği ifade eder. T_2 orantı sabiti enine mıknatıslanma hız azalmasını açıklar ve boyuna mıknatıslanma ile ilgili değildir. Üçüncü sistemin denklemi ise boyuna mıknatıslanma geri kazanılmasını anlatır ve zaman sabiti T_1 'e bağlıdır. Sistemin, (2.2) çözümü genel bir şekilde aşağıdaki gibi ifade edebilir (xy yüzey için) [5]:

$$M_{xy} = M_{xy0} e^{-t/T_2} \cdot e^{-i\omega t} \quad (2.3)$$

Burada M_{xy0} enine manyetizasyon başlangıç değeri, e^{-t/T_2} nedeniyle spin-spin gevşeme zamanı enine manyetizasyon kaybı, $e^{-i\omega t}$ birikim fazını ifade etmektedir. Zamanla değişen mekânsal gradyanların varlığında, $G_x(t)$, $G_y(t)$, $G_z(t)$, enine mıknatıslanma ifadesi (2.4) biçimini alır [5]:

$$M_{xy}(x, y, z, t) = M_{xy0}(x, y, z) e^{\frac{-t}{T_2}} e^{-i\gamma B_0 t} e^{-i\gamma \int_0^t (G_x(t)x + G_y(t)y + G_z(t)z) dt} \quad (2.4)$$

Bu şekilde uygulanan manyetik alan gradyanların birikmiş faz bağımlılığı eklenmektedir.

Anten ile ölçülen MR sinyali uyarılan hacimden tüm voksellerin enine manyetizasyon toplamı. (2.4), (2.5) şekilde yazılabilir:

$$\begin{aligned}S(t) &= \iiint_{xyz} M_{xy0}(x, y, z) e^{\frac{-t}{T_2}} e^{-i\omega_0 t} e^{-i\gamma B_0 t} e^{-i\gamma \int_0^t (G_x(t)x + G_y(t)y + G_z(t)z) dt} dx dy dz \quad (2.5)\end{aligned}$$

Burada $S(t)$ – rezonans sinyalidir.

(2.5) herhangi bir MR görüntülemeyi tanımlamak için ortak MR sinyalinin denklemdir. Numunede bir kesit seçmek için bir RF darbesi uygulanarak dar bir aralıkta Δz spinler uyarılır. (2.5) ifadesinde değişken değişimi yaptıktan sonra (2.6) elde edilir:

$$k_x(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_x(\tau) d\tau$$

$$k_y(t) = \frac{\gamma}{2\pi} \int_0^t G_y(\tau) d\tau \quad (2.6)$$

[5] yardımı ile MR sinyalinin denklemi (2.7) şeklinde yazılır:

$$S(t) = \iint_{xy} M(x, y) e^{-i2\pi k_x(t)x} e^{-i2\pi k_y(t)y} dx dy \quad (2.7)$$

Böylece burada k-uzay kavramını iki boyutlu Fourier dönüşümü ifade eder [24]. Verinin kaydedilmeye başlandığı an, veri toplama süresi ve o andaki gradyan büyüklüğü veri matrisinin nasıl oluşturulacağını belirler. MRG'de bu veri matrisinin yer aldığı gradyanların izi sürülerek oluşturulan frekans uzayına k-uzayı denir.

Her bir tekrar süresinde TR kaydedilen eko sinyali kartezyen düzlemin özelliklerine sahip olan k-uzayında yatay bir çizgi boyunca yerleştirilen verileri oluşturur. Bütün bir k-uzayı, kaydedilen eko sinyalleriyle doldurularak iki boyutlu bir ham veri matrisi elde edilir. Bu veri matrisine ters iki boyutlu Fourier dönüşümü işlemi uygulanır. MR görüntüsü esasen hesaplanan haritadır veya insan vücudunun yaydığı RF sinyallerin görüntüsüdür. Sinyal M_x ve M_y mıknatıslanma bileşenlerin zamanın bir fonksiyonu olarak sinyalin bileşeni (genlik, faz, frekans) ile ilgili bilgi veren, sensörün iki ayrı kanal ile kaydedilen eşzamanlı üretimidir.

Genel olarak aşağıdaki gibi iki boyutlu bir görüntü oluşturan işlemler: ilk olarak, seçilen kesitin boyuna mıknatıslanma işlemi esnasında enine biçimde döndürülmektedir, bu işleme kesit seçimi denir. Sonra iki boyutlu k-uzayın yörüngeleri boyunca toplam enine mıknatıslanma ölçülür ve bunun ardından ters iki boyutlu Fourier dönüşümü ile rekonstrüksiyon edilerek MR görüntüsü oluşturur.

2.1.2. BOLD kontrast ve Ekoplanda görüntüleme

MR tomografinin temel amacı bir kontrast görüntü elde etmektir. Kontrast farklı özelliklere sahip dokular arasındaki sinyal yoğunluğundaki farktır. Statik kontrast vokselde türü, sayısına ve atom çekirdeğinin gevşeme özelliklere duyarlıdır. Tipik statik kontrastlar proton yoğunluğu kontrast, gevşeme süreleri (T_1 , T_2 , T_2^*) ve diğerleri içerir. 2.1.1 bölümdeki (2.3) denklemden enine mıknatıslanma zaman bağımlılığı (2.8) ifade edilir:

$$M_{xy}(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) e^{-\frac{t}{T_2}} \quad (2.8)$$

TR - iki ardışık RF darbe arasındaki zamanı ifade etmektedir. Eğer uyarma sistemi arasındaki süreyi ve veri toplama zamanı TE-zaman yankı belirtip (2.8), (2.9) şeklini alır:

$$M_{xy}(t) = M_0 \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) e^{-\frac{TE}{T_2}} \quad (2.9)$$

MRG'de farklı dokuların sinyallerin karşılaştırılması yapılmaktadır. Böylece A ve B dokuların kontrastı MR sinyallerinin arasındaki fark olarak girilir [5]:

$$C_{AB} = M_{0A} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1A}}} \right) e^{-\frac{TE}{T_{2A}}} - M_{0B} \left(1 - e^{-\frac{TR}{T_{1B}}} \right) e^{-\frac{TE}{T_{2B}}} \quad (2.10)$$

T_2 ağırlıklı görüntüler elde etmek için boyuna mıknatıslanma tamamen düzelmesi için TR zamanı çok büyük olmalı (2 saniye civarında) daha sonra (2.10) ifadesi (2.11) şeklinde yazılabilir:

$$C_{AB} = M_{0A} e^{-\frac{TE}{T_{2A}}} - M_{0B} e^{-\frac{TE}{T_{2B}}} \quad (2.11)$$

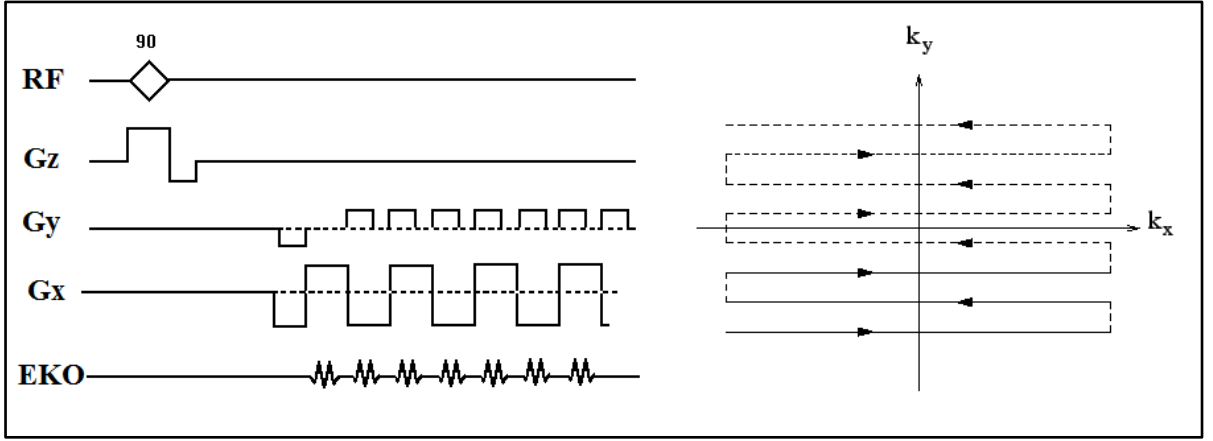
(2.11), T_1 'in işlemlerde bağımlılığının olmadığını gösterip kontrast T_2 işlemler tarafından tayin edilmektedir. Optimal zaman TE farklı dokular için farklı olacaktır. Bu değer ortalama 20-60 msn arasında değişmektedir [25].

Enine mıknatıslanma iki işlem nedeniyle azalır: molekül arası etkileşimlerinden (T_2 molekül etkisi) ve B_0 alanın lokal heterojeninden. Entegre işlemin zamanı sabiti T_2^* hem molekül sürelerden hem de manyetik alanın heterojeninden bağlıdır [5]:

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_{2\text{ het.}}} \quad (2.11)$$

Böylece T_2^* her zaman T_2 'den daha azdır.

Fonksiyonel MRG durumunda oksihemoglobin (HbO_2) ve deoksihemoglobin (dHb) düzeylerinin görece değişimi önemlidir. Oksihemoglobin halinde diyamanyetik özelliğe sahipken, deoksijenize olduğunda paramanyetik hale gelir. Bu değişim esnasında deoksihemoglobin paramanyetik olduğundan dolayı bulunduğu bölgelerde manyetik alan bozunumlarına yol açmaktadır.



Şekil 2.1: Ekoplarda sekansı ve yörüngenin sinyal sekansı [5].

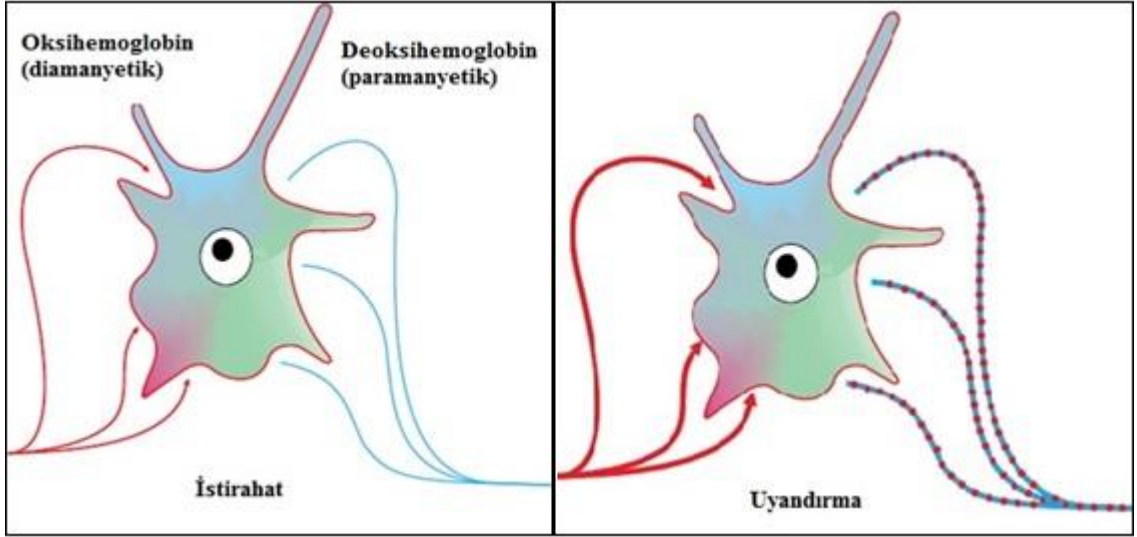
Günümüzde zamanla değişen fonksiyonel durumların MR görüntülerini elde etmek için hızlı yöntemler geliştirmiştir. Bu yöntemlerden biri ekoplarda görüntülemedir. Ekoplarda görüntüleme (Eko Planar Imaging: EPI) film modunda görüntülemek için hızlı bir sekanstır. Tek bir uyarım sinyali sonrasında kartezyen k-uzayda iki boyutlu veri komple bir set alma gradyan veya spin eko görüntüleme yöntemidir. Geleneksel uyarım sekanslarda her faz kodlama adım için k-uzay bir satır kaydeder. Bir faz kodlama süresi TR'dır. MR görüntüsü oluşturmak için gereken toplam zaman ise TR ve faz kodlama adım sayısı çarpımına göre belirlenir. Ekoplarda görüntüleme tek TR periyotla k-uzayın tüm satırları ölçer.

Şekil 2.1'deki gibi ekoplarda görüntüleme zaman sekansı şemasıdır: İlk olarak, sapma açısı 90° RF uyarım ile kesit seçim gradyanı uygulanır. Sonra k-uzay köşesinde spin konumlandırılması için faz-kodlama gradyanı ve frekans-kodlama gradyanı kullanılır. Faz ve frekans kodlama yönü

tekrarlandığında k-uzay ile kesişirler. Elde edilen veriler iki boyutlu bir k uzayına yerleştirilip bu bilgilerin iki boyutlu Fourier dönüşümü hesaplanıp görüntüyü verir [26].

2.1.3. BOLD sinyal ve beyin aktivitesi

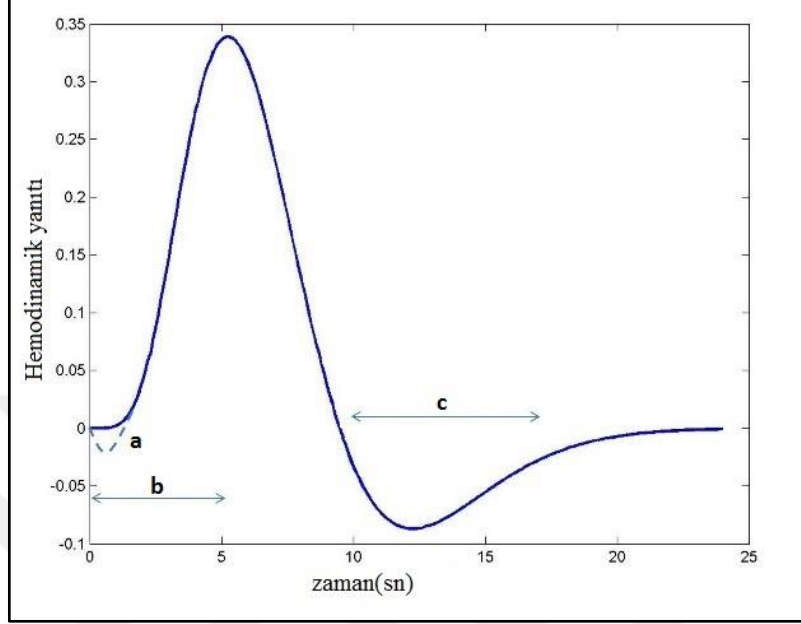
BOLD sinyal kendi içinde nöronal aktivitenin bir ölçüsü değildir. Nöronal aktivite, kandaki oksijenle bağlı hemoglobin ve deoksihemoglobin nispi konsantrasyonlarında dinamik değişikliklerle birlikte görülür (Şekil 2.2) ve bu da su protonlarının manyetik özelliklerini MR ile saptanabilir bir şekilde değiştirir.



Şekil 2.2: Nöron aktivasyonu sırasında venöz kan oksijenlenme artışı. Nöron grupların uyarma ve beraberindeki kan akışında bir artış arteriovenöz oksijen farkı azalmaya neden olur [27].

HbO₂, diamanyetik ve manyetik olarak beyin dokusuna özdeştir; eşlenmemiş 4 elektrona sahip olan dHb, paramanyetik olup konsantrasyonu ile orantılı olarak manyetik alanda bölgesel gradyanlara neden olur. Bu endojen gradyantlar, lokal intra ve ekstra vasküler dokudaki protonların enine gevşeme sürelerini kısaltır (difüzyon ve intravoksel defazlama mekanizmaları sırasıyla). Böylece, T₂ ve T₂^{*} ağırlıklı görüntülerde dHb konsantrasyonundaki artışlar sinyal yoğunluğunun azalmasına neden olur [28]. Zar potansiyellerinin restorasyonu ve nörotransmitterlerin sentezi / alınması gibi sinirsel işaretleme ile ilişkili süreçler, çoğunlukla oksidatif glikoz metabolizması yoluyla üretilen adenosin trifosfat (ATP) şeklinde enerji

gerektirir [29]. Bu nedenle nöronlar, oksijen ve glukozun varlığına dayanmakta olup, oksijen ve glukoz, lokal rezervlerin azalması nedeniyle vasküler sistem tarafından sağlanmalıdır.



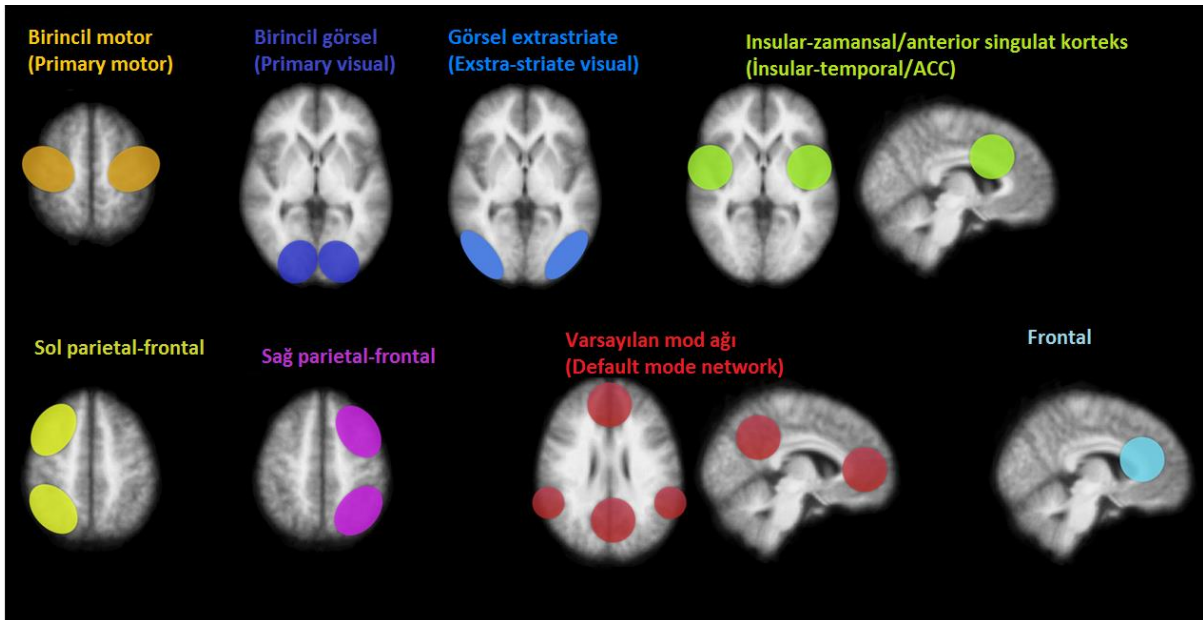
Şekil 2.3: Hemodinamik yanıt fonksiyonunun şematik diyagramı. (a) uyarıcıdan hemen sonra ilk daldırma, (b) BOLD sinyalinin maksimuma ulaşması için gereken süre ve (c) uyarıcıdan sonraki çukur göstermektedir [30].

Başlangıçta sinirsel aktivitedeki artışlar, dHB konsantrasyonunu geçici olarak yükselten ve BOLD sinyal yoğunluğunu düşüren artmış serebral oksijen metabolizması (CMRO₂) ile sonuçlanır [31]. [32]'de kullanılan mekanizma ile 1 - 2 saniye içinde vaskodilasyon lokal kılcal yatakta ve yukarı doğru pial arteriyollerde tetiklenir ve serebral kan hacminin (CBF) artmış bölgeye artmasına neden olur. Önemli bir nokta da, aktif bölgede oksijen artışı, ekstrakte edilen oksijen miktarını [33] aşarak dHb'nin azalmasını (BOLD sinyalinin artmasını dolayısıyla) sağlar. Yaklaşık 5 - 6 saniyede tepe değerine ulaştıktan sonra BOLD sinyali azalarak bazal değer altına düşer. Bu duruma sebep kan miktarı kan hacminden daha hızlı düşmesine sebep olmaktadır [34]. Bu hemodinamik yanıt fonksiyonu (Hemodynamic response function) Şekil 2.3'te gösterilmektedir.

2.2. SPONTAN AKTİVİTE VE DİNLENME HAL AĞLARI

İnsan beyni fonksiyonel ve yapısal olarak birbirine bağlı bölgelerden oluşan karmaşık bir ağıdır. Bununla birlikte, bu bölgeler birbiriyle iletişim kurup bir program gerçekleştirirken birleşik bir sistem oluşturup beyne gelen bilgi yapısal ya da işlevsel olarak birbiriyle ilişkili sabit bir işleme merkezlerine maruz kalmaktadır [9, 10]. Senkronize aktivite ve salınım frekansına sahip olan nöronlar kümeler haline birleştirebilir. Bu kümeleri temsil eden belli özelliklere sahip olan birkaç homojen elemanların birliğini bağımsız bir birim olarak kabul edip beyin dinlenme hal ağları olarak (Resting State Network: RSN) adlandırır. İstirahat halinde bağlantıları tanımlamak için DD-fMRG görev veya uyarıcı yokluğunda meydana gelen uzamsal olarak ayrı olan bölgeler arasındaki senkron aktivasyonlar tespit eder.

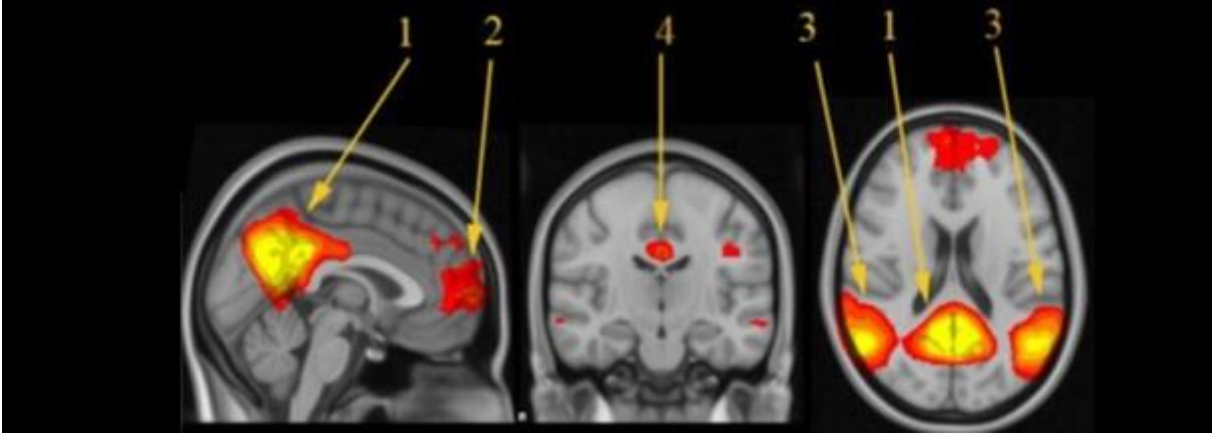
DD-fMRG, BOLD sinyalinde spontan düşük frekans dalgalanmalarına (< 0.1 Hz) odaklanır. Bu dalgalanmaların işlevsel önemi ilk olarak 1995 yılında Biswal ve arkadaşları tarafından ortaya atıldı [9, 10]. Beynimizdeki bazı bölgeler, dinlenme anında, diğer beyin bölgelerine göre daha aktiftir. [9] Beyin dinlenme ağlarının oldukça çok sayıda vardır. Ancak en sık tespit edilenler, şekil 2.4'te gösterilmiştir: görsel ağ, motor ağ, 2 lateralize ağ, varsayılan kip ağı, bilateral temporal-insular/anterior singulat korteks.



Şekil 2.4: Dinlenme hal ağları [35].

Dinlenme durumunda çalışmalar, dinlenme sırasındaki işlevsel olarak bağlantılı dinlenme hal ağlarının oluşumunu göstermektedir. Farklı çalışmalar, farklı yöntemler ve farklı MR kazanım protokolleri türlerini kullanan bu araştırmalar, sonuçların arasında büyük örtüşme gösterdiğinden dinlenme sırasında beyindeki işlevsel bağlantılı olarak dinlenme hal ağlarının oluşumuna işaret etmektedir.

Son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların biyomarkerlerini arama artmaktadır [36]. Hastalığın farklı evrelerinde ve farklı derecelerinde hastaların beyin gri madde fonksiyonel yeniden yapılanma modeli arasındaki olası farklılıkları belirlemek, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi ve tedavinin etkinliğinin yanı sıra erken bir aşamada hastalığın tanınmasını kolaylaştırmak için klinik belirtilerdir.

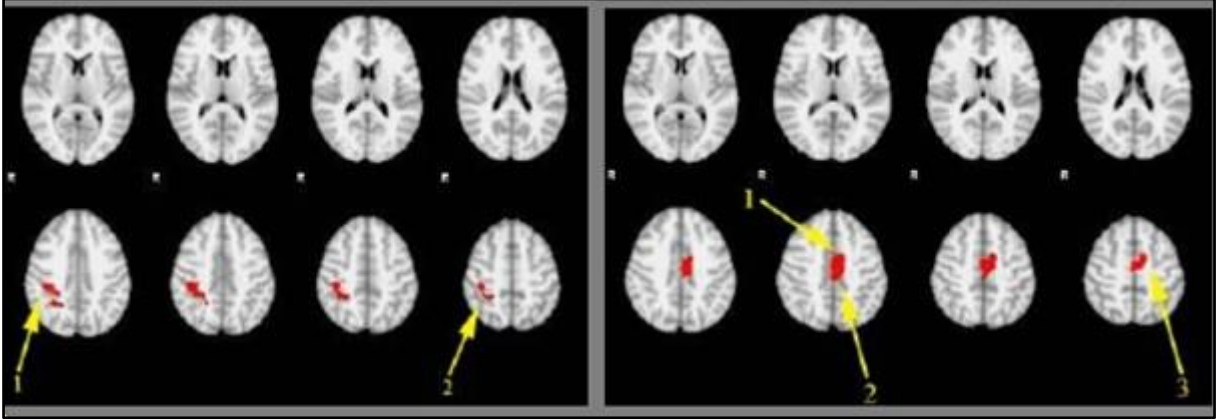


Şekil 2.5: Frajil X sendromunlu hastalarda üç projeksiyonda varsayılan kip ağı içerisinde spontan nöronal aktivitenin bölgeleri. 1 - singulat girus precuneus arka kısımları, 2 - anterior singulat girus, medial frontal lobu, 3 - parietal lob, 4 - singulat girus [36].

Bu çalışmada [36], kırılğan (frajil) X sendromlu ve sağlıklı gönüllülerdeki farklı beyin bölgelerinin nöral aktivitesini, 1.5 T MRG Achieva tarayıcısı (Philips) üzerinde dinlenme durumundaki fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile değerlendirilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde olduğu kadar, frajil X sendromlu hastalarda da beyin fonksiyonunun bir DMN'sini göstermiştir.

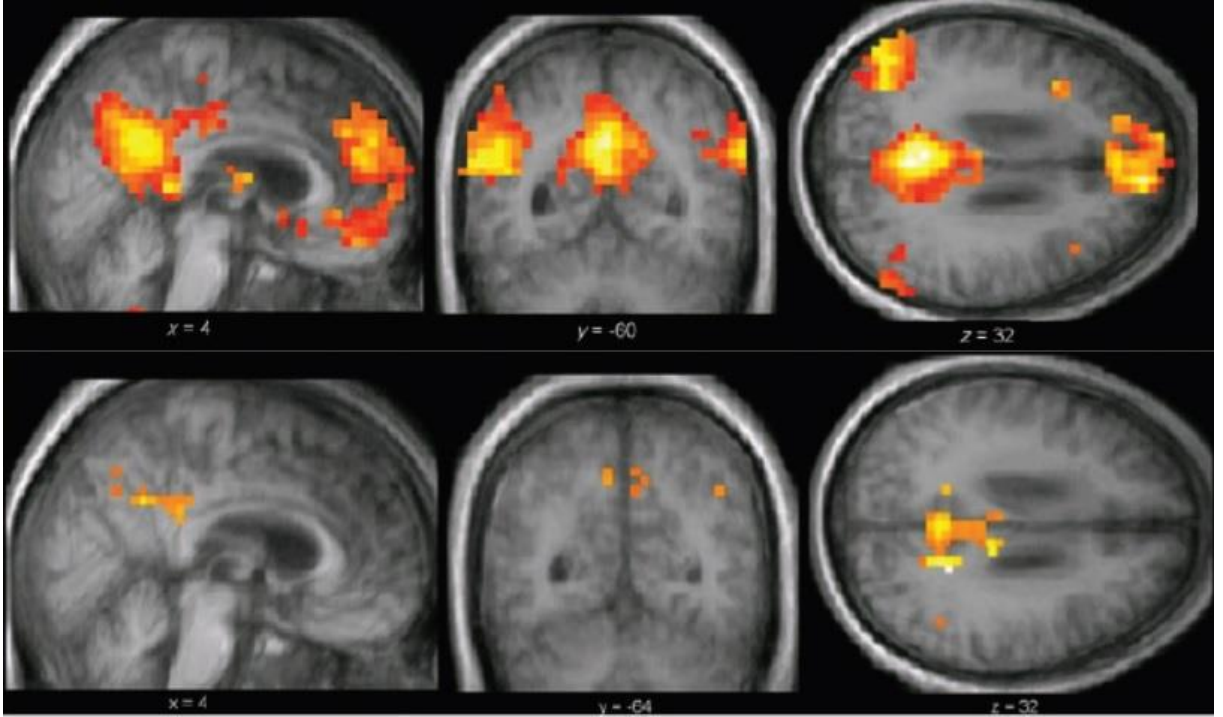
Ayrıca, frajil X sendromunlu hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde beyindeki bir varsayılan kip ağının, frajil X sendromunlu hastalarda nöronların bazal aktivitesinin azalmadığını gösteren, istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar ($p > 0.05$) olmadığı bulunmuştur (Şekil 2.6 solda). Ek

olarak, frajil X sendromunlu hastalarda dinlenme halindeki sağ inferior parietal ve sağ angular girus içinde FC'de anlamlı ($p < 0.001$) artış bulunmuştur (Şekil 2.6 sağda). Sonuç: frajil X sendromunlu hastalarda sağ inferior parietal ve sağ angular girus ($p < 0.001$) içerisinde dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantının anlamlı derecede arttığı saptanmıştır [36].



Şekil 2.6: Frajil X sendromunlu ve sağlıklı gönüllülerde fonksiyonel bağlantının karşılaştırılması. Kırmızı renk, dinlenme sırasında spontan aktivitenin olduğu bölgeleri işaretler. Frajil X sendromunlu hastalarda ilgili alanlarına göre daha yüksek tutarlılık, sağlıklı gönüllülere göre daha yüksektir. Sol: İlgili bölge - sağ inferior parietal. 1 - supramarjinal girus, 2 – postcentral girus. Sağ: İlgili bölge - sağ angular girus. 1-singulat girus, 2-parasentral lob, 3 - medial frontal girus. [36].

Diğer çalışmada [37], varsayılan kip ağdaki bu dinlenme durumu bağlantısının bütünlüğünün bilincin farklı patolojik değişimlerinde farklı olup olmadığını test etmektir. Çalışmaya 14 iletişimsel olmayan hasarlı beyin hastası ve 14 sağlıklı kontrol katılmıştır. Bağlantı olasılıksal bağımsız bileşen analizi ve otomatik şablon eşleştirme bileşen seçim yaklaşımı kullanılarak araştırıldı. Tüm varsayılan ağ bölgelerindeki bağlantıların, klinik bilinç bozukluğu derecesi ile negatif ilişkili olduğu bulunmuştur. Tüm varsayılan ağ bölgelerindeki bağlantıların, sağlıklı kontrollerden ve kilitli sendromdan minimal düzeyde bilinçli, vejetatif ve koma hastalarına kadar klinik bilinç bozukluğu derecesi ile negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca, precuneus bilinçli hastalarla karşılaştırıldığında, minimal bilinçli hastalarda bağlanabilirlik anlamlı olarak daha güçlü bulunmuştur.



Şekil 2.7: Varsayılan kip ağı. Üstte - sonuçlar tüm beyin yanlış keşif oranında görüntülenmesi için eşitlendi, $p < 0.01$ düzeltildi ve ortalama T1 yapısal görüntü oluşturulur. Altta - bilinçsiz hastaları bilinçli hastalardan ayırt eden varsayılan kip ağ bağlantısı içindeki beyin alanları. Sonuçlar tüm beyin yanlış keşif oranında görüntülenmesi için eşitlenmiştir. $p < 0.05$ düzelterek kontrollerin ortalama T1 yapısal görüntü oluşturulur [37].

Kilitli sendromlu hastanın varsayılan kip ağı bağlantısı, kontrollerden önemli ölçüde farklı değildi. Elde ettiği sonuçlar (Şekil 2.7), beyin hasarlı hastalarda, bilinç bozukluğu derecesine göre, varsayılan ağ bağlantısının azaldığını göstermektedir [37].

2.3. FONKSİYONEL BAĞLANTILAR VE NÖROLOJİK BOZUKLUKLARI

Alzheimer hastalığı [38], depresyon, demans [39] ve şizofreni [40] gibi farklı nörolojik ve psikiyatrik beyin bozukluklarında fonksiyonel bağlantılarda yarattığı farklılıkları ortaya çıkartmak için DD-fMRG tekniklerini kullan çalışma sayısı her geçen seneye göre artmaktadır. Bu çalışmaların çoğu varsayılan kip ağına odaklanmaktadır. Ayrıca, multipl skleroz (MS) [41] ve amiotropik lateral skleroz (ALS) [42] gibi diğer nörojenetik beyin hastalıklarında varsayılan kip ağında ve diğer dinlenme hal ağlarında işlevsel bağlantının değiştiği

gösterilmiştir. Bu çalışmalar, nörodejeneratif hastalıkların tek bölgelere değil, birbirine bağlı kortikal ağları hedef aldığını önermektedir [43].

2.4. DİNLENME DURUMUNUN ANALİZİ

Beynin farklı alanları arasındaki fonksiyonel bağlantıların varlığı ve boyutunu değerlendirmek için DD-fMRG'nin verilerin işlemlerinden en çok kullanılan veri tabanlı yöntemlerden BBA, TTA ve öbekleme yaklaşımlara dayanan yöntemler önerilmiştir. Bu çalışmada BBA ve YSÖ kullanılmıştır. DD-fMRG yöntemleri iki gruba ayrılabilir: model bağımlı ve modelsiz yöntemler. BBA ve öbekleme yöntemleri modelsiz yöntemlerdir.

Sık tanımlanmış ağlardan, varsayılan kip ağın (DMN) üzerinde öbekleme mekanizmasıyla ortaya koyup kıyaslamaktadır. Bilişsel görevlerin yerine getirilmesinde dinlenme durumuna göre kıyasladığında diğer ağlardan varsayılan kip ağın aktivitesinin anlamlı olarak arttığını göstermektedir [44]. DMN aktivitesi düşünce süreçleri ile bağlantılı bilişsel ve duygusal bileşenleri [45], çevre kontrol aşamasında [46] ve spontan düşünce [47] süreçlerinin entegrasyonu dâhildir. DMN beyin dahil spontan nöral aktivite alanlarında değişikliklerin belirlenmesi önemli bir Parkinson hastalarının bakım ve tedavi değerlendirmesinde aşaması, hem de nöroplastisitesi fenomen incelemesi olabilir. İstirahat hal ağların, özellikle DMN aktivitesini nörodejeneratif hastalıklarda beyin aktivitesinin desen yeniden örgütlenmesini anlamada önemli bir rol oynayabilir.

2.4.1. Bağımsız bileşen analizi

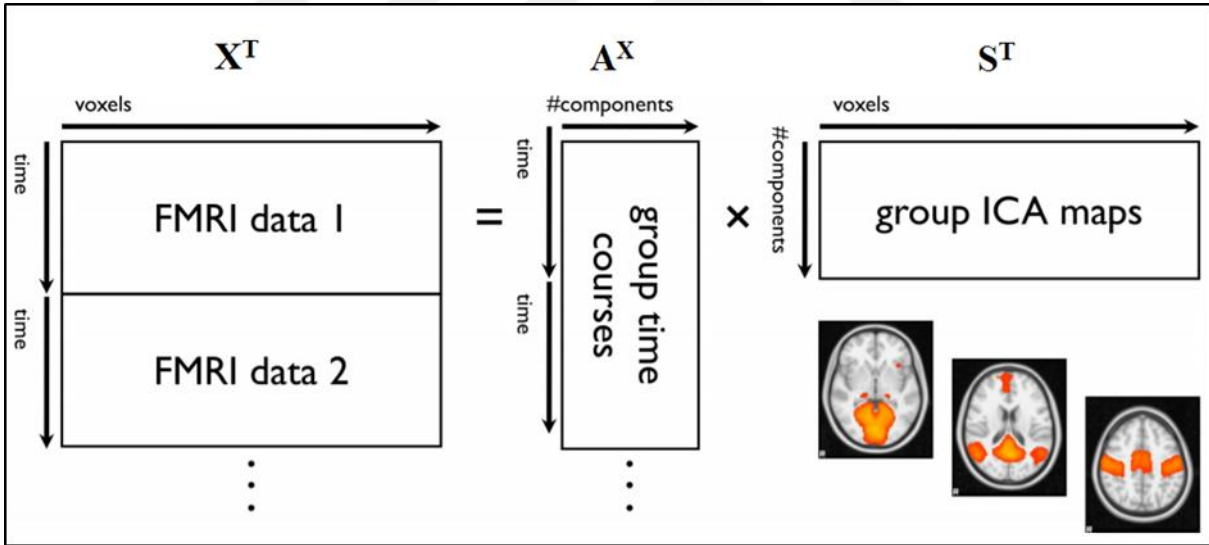
Fonksiyonel bağlantı analizi için BBA popüler alternatif bir veri tabanlı yöntemdir. BBA insan nörogörüntüleme verilerindeki içsel sinir ağlarının işlevsel beyin bağlantısını araştırmak için bir metodoloji sunmaktadır. BBA bütün beyin boyunca aktivite değişimi hesaba katmak amacıyla bağımsız uzaysal kaynakları yalıtarak farklı fonksiyonel ağları belirtmek için kullanılır. BBA kullanımını kısıtlayan sık oluşan mekânsal kaynaklarından ilgi kaynağını seçmek ihtiyaçtır. Bugüne kadar birincil kaynakların belirlenmesi için herhangi bir standart veya güvenilir bir çözüm yoktur. Öbekleme minimum önsel varsayımlar ile veri araştırma

sağlayan aynı zamanda görevleri önceliklendirme için güçlü veri tabanlı bir yaklaşım sağlar. BBA tarafından üretilen hacimsel haritalar, her bir bileşenin zaman çizelgesinin her bir vokselinde BOLD sinyaline katkısını göstermek için genel olarak z skorları olarak raporlanır. BBA bileşenler arasındaki karşılıklı bilgiyi en aza indirgeyerek bir dizi sinyalin maksimum bağımsız sinyallere (bileşenler) ayrıştırılmasıyla çalışır.

FMRG verileri 4D matrisli bir yapıya sahiptir (3 uzaysal boyut ve zaman). BBA veriler zaman matrisi ve bireysel vokseller gibi sütunlarla 2D matriste yeniden şekillendirilir. [19] yardımıyla üretken doğrusal anlık gürültüsüz karıştırma BBA modeli genellikle aşağıdaki formda yazılır:

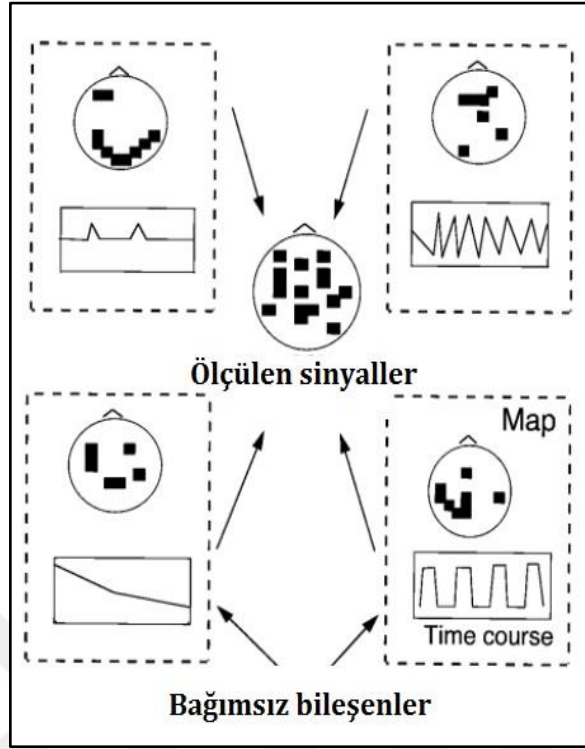
$$X^T = AS^T \quad (2.12)$$

Burada $X=(X_1, \dots, X_m)^T$ (Şekil 2.8) gözlemlendiği sinyallerin $[m \times 1]$ sürekli değerli rastgele vektördür, $A = (a_{ij})$ bilinmeyen bir sabit (rastgele olmayan) ve $[m \times m]$ boyutu ters kare karıştırma matrisi $S = (S_1, \dots, S_m)^T$



Şekil 2.8: SPM ile ön işleme aşama sonrasında BBA ayrışmasının illüstrasyonu [48].

FMRG verilerinde, BBA algoritması tarafından üretilen her bağımsız bileşen, voksel değerlerin mekansal dağılımından "mekansal harita" ve ilişkili bir zaman çizelgesinden oluşur. Zaman süreci çoğunlukla en yüksek aktivasyonun vokseline karşılık gelir. Şekil 2.9 uzamsal haritaları ve zaman çizelgeleriyle birlikte dört bağımsız bileşeni göstermektedir.



Şekil 2.9: Bağımsız bileşenlere ayrılmış fMRG verilerinin şematığı. BBA algoritması tarafından çıkarılan her bileşen, mekansal bir haritadan "bir vokselleme değeri grubu" ve bir seferde aktive edilmesinden oluşur [15].

Gözlemlenen sinyal, bağımsız bileşenlerin katkılarının toplamı olarak düşünülür. Her bileşen, vokselleme değerlerinin dış çarpımı ile zaman çizelgesindeki aktivasyon değerlerine sahip mekansal haritasında veriye katkıda bulunur.

2.4.2. Öbeklemeye genel bakış

Öbekleme yaklaşımları esas olarak benzerliklerine göre grup fMRG zaman serisi için kullanılır. Klasik öbekleme yaklaşımlarından bazıları k -ortalama ve bulanık k -ortalama gibi, kümelerin şeklini etkileyen bir mesafe ölçüsü kullanır [20]. Örneğin, Öklid uzaklıkları ve Mahalanobis mesafeleri, sırasıyla, hiper-küresel ve hiper-elipsoidal kümeler şeklini zorlar. Bu eksikliği aşmak için, veri noktalarından oluşturulan benzerlik matrisinin öz vektörleri alanındaki öbekleme ile veri yapısına göre hem düzensiz şekilli kümeleri elde etmek için hem de parametrik modellere uymayan gerçek kümeleri bulmada daha başarılı SÖ kullanılıyordu [21]. Öz değer ayrışımı SÖ'nin yüksek hesaplama yükü ve bellek gereksinimi yüzünden

uygulanması sorun oluşturmaktadır. Bu sorunun çözümü için geliştirilen yaklaşık spektral öbekleme yöntemleri tüm veri setini kullanmak yerine tüm veri setinden azaltılmış veri temsilcileri seti kullanmaktadır. Orijinalde öbekleme yöntemi olan k -ortalama kullanır. k -ortalama yönteminin rastgelelikten kaynaklanan ilk merkez atama sorunu çözmek amacıyla ilk kez k -ortalama öbekleme [22] yöntemi Yalçın ve Taşdemir [23] kullanılmıştır. Öklid tabanlı Gauss kernel benzerlik fonksiyonu yerine jeodezik uzaklık tabanlı benzerlik kullanılmıştır. Yalçın ve Taşdemir önerilen yöntem YSO'nin ortaya çıkardığı bütün bilgileri bu şekilde kullanarak daha iyi bir benzerlik sunumu edilmesini sağlamıştır.

2.4.2.1. Spektral öbekleme ve k -ortalama öbekleme algoritması

Öbekleme yöntemleri, bir veri kümesinde, özellikleriyle ilgili önceden bilgi verilmeden açık gruplar çıkarmayı amaçlamaktadır. Bu yöntemler genel olarak hiyerarşik ve bölücü olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bazı bölümsel işlemler, veri noktaları yerine veri kümesindeki veri noktaları arasındaki yakınlık ölçülerini kullanarak oluşturulan benzerlik matrisini kullanır. Bölümlü öbekleme yöntemleri, hiyerarşik bir yapı zorlamak yerine çeşitli öbekleme kurallarına göre kümelere bölünür. Bu prosedürlerde, benzerlik matrisinin spektrumu (özdeğer ve karşılık gelen özvektörler), kümeleşmeden önce doğrusal olmayan bir dönüşümle yeni bir veri gösterimi bulmak için kullanılır. Bu nedenle bu prosedürleri kullanan yöntemlere spektral öbekleme yöntemleri denir.

k -ortalama en popüler necimleme algoritmalarından biridir. Bu algoritma, her veri noktasının bir kümeye atanmasına izin veren bir üyelik işlevini kullanır; böylece bu işlev, bir küme ortalaması ile kümedeki noktalar arasındaki mesafeyi en aza indirmiştir.

N örneklem ve K kümeleri, $X = \{x_i, i=1, \dots, N\}$ ve $C = \{c_k, k=1, \dots, K\}$ olan bir veri kümesi için, μ_k arasındaki uzaklık, küme c_k 'nin ortalamasıdır. Küme c_k 'ndeki noktalar karesel hata ile aşağıda gösterdiğini gibi tanımlanır [49]:

$$J(c_k) = \sum_{x_i \in c_k} \|x_i - \mu_k\|^2 \quad (2.13)$$

Ve k -ortamalar tüm K kümeleri üzerindeki kareli hatanın toplamını en aza indirir.

$$J(C) = \sum_{k=1}^K \sum_{x_i \in c_k} \|x_i - \mu_k\|^2 \quad (2.14)$$

k -ortalama algoritması, kullanıcı tarafından belirlenen üç parametre, K sayısı, küme başlatma ve mesafe ölçütünü kullanır. En önemli seçim K sayısıdır. Bu seçim için çeşitli yöntemler vardır, ancak genel olarak k -ortalama K 'nin farklı değeri için çalışır ve en belirgin kümeleri çıkaran değer K için seçilmiştir. Forgy tarafından önerilen k -ortalama algoritması [50] aşağıdaki şekilde özetlenmiştir:

1. Öncelikle k başlangıç merkezleri veri setinden rastgele seçilir ve her veri noktası en yakın merkeze atanır.
2. Yeni küme merkezleri, her kümenin ortalamasının hesaplanması olarak bulunur.
3. Her veri noktasını en yakın küme merkezine atayarak yeni bir bölüm oluşturulur.
4. Küme üyelik sabitleştirilmiş veya yineleme kriterleri kadar aşama 2 ve aşama 3 tekrarlanır.

Küme başlatma, son öbeleme performansı için kritik öneme sahiptir. Bunun üstesinden gelmek için bazı başlatma algoritmaları k -ortalama [22] gibi geliştirilir.

Spektral öbeleme veri noktaları arasındaki ikili benzerlik çizgesinin özdeğer ayrışımına dayanan bir yöntemdir. Bu yöntem, bu çizge özdeğer ayrışımına dayalı çok yönlü bir öğrenme algoritmasına sahiptir. Parametrik küme modellerinden bağımsız olması ve düzensiz şekilli kümeler çıkarma kabiliyeti sayesinde popüler olmuştur. Spektral öbeleme aşağıdaki aşamaları içerir: çizge ve veri kümesinin benzerlik matrisi oluşturulması, spektral gösterim ve öbelemedir.

Kümelenecek temsilcileri ve bu temsilciler arası benzerlikleri gösteren yönsüz ağırlıklı bir çizge $G = (V, E)$. Burada V temsilcileri gösteren düğümler, S benzerlikleri gösteren ayrıtlar. Normalize Laplace matrisi [21]:

$$L_{norm} = D^{-1/2} S D^{-1/2} \quad (2.15)$$

Bu denklemde D köşegen matrisi, S benzerlik matrisi ise benzerlik matrisinden üretilen derece matrisi (2.16) ifade edilir:

$$d_i = \sum_j s(i, j) \quad (2.16)$$

Benzerlik matrisi S farklı yaklaşımlarla oluşturulsa da, genel eğilim ikili benzerlikleri $s(i,j)$ uzaklık bazlı Gauss işleviyle ifade etmektedir [49]:

$$s(i,j) = e^{-\frac{d_{Euc}(i,j)}{2\sigma_i\sigma_j}} \quad (2.17)$$

Burada $d_{Euc}(i,j)$: i ve j temsilcisi arasındaki Öklit uzağı, σ_i ve σ_j parametreleridir.

Spektral öbekleme düzensiz şekilli kümelerin çıkarılması için etkili ve basit bir yoldur. Yüksek hesaplama maliyeti ($O(N^3)$) dezavantajı vardır; çünkü grafik Laplace matrisinin L özgül ayrışması yapılıyor. Özgül parçalanma için bir benzerlik matrisi ($N \times N$) oluşturması gerekir. Benzerlik matrisi olası tüm çift veri noktalarını karşılaştırır ve bu işlem büyük bir veri seti için hesaplama açısından pahalıdır. Bu doğrudan SÖ büyük veri kümeleri kullanılması için imkânsız yapıyor. Büyük veri kümelerinde SÖ avantajlarından yararlanmak amacıyla çeşitli yöntemleri geliştirilmiştir. Bu yöntemlerden bir tanesi aşağıda gösterilmektedir.

2.4.2.2. Yaklaşık spektral öbekleme

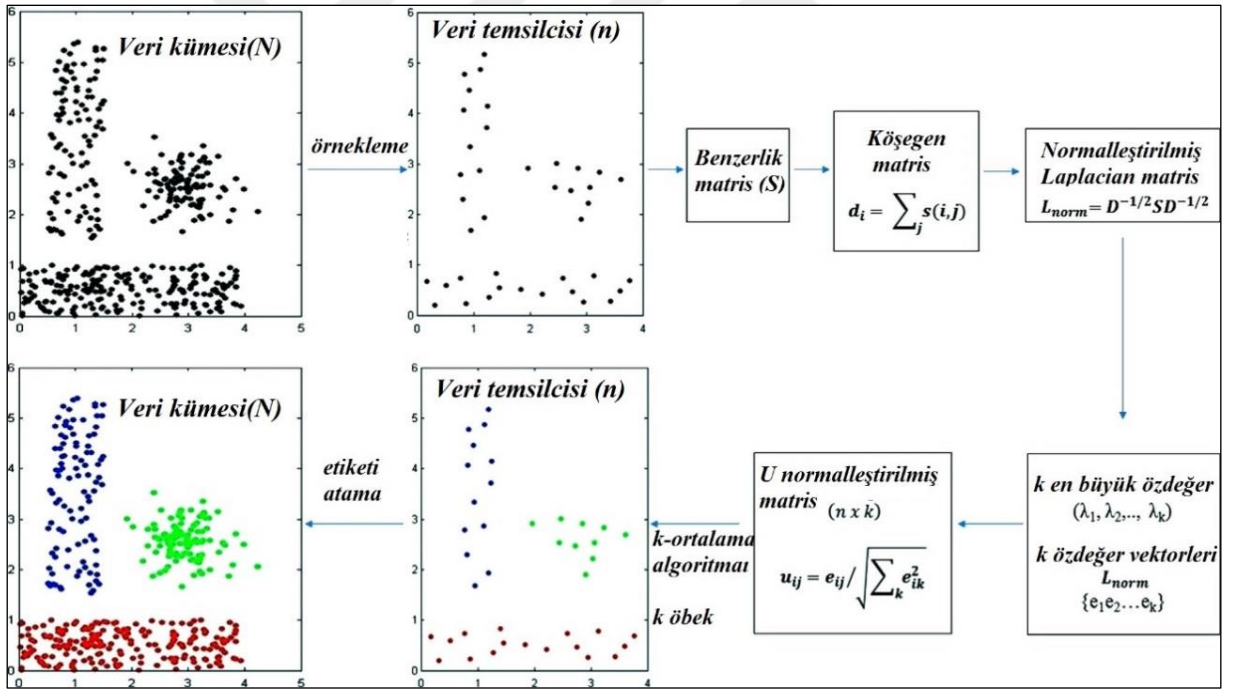
YSÖ yöntemi, veri temsilcilerine SÖ uygular ya veri kümelerinden veri kümesi için tüm veri noktaları yerine bir örnekleme yaklaşımı ile seçilir. Bu süreçte, en kritik nokta, benzerlik ölçümleri ile veri temsilcileri elde etmek için uygun bir örnekleme veya öbekleme yöntemi bulmaktır. Yalçın ve Taşdemir [51], başlatmada yeni bir olasılık yaklaşımına sahip k -ortalama başarılı bir varyantı olan k -ortalama'nın [22] YSÖ'de öbekleme için iyi bir alternatif olduğunu göstermektedir.

[49] yardımıyla, K kümelerini bulmak için bir YSÖ algoritması şu şekilde özetlenebilir:

1. İlk olarak, N örnekli bir veri kümesi için k -ortalama yöntemi ile n veri temsilcisi bulunur.
2. Bu temsilcilerin S benzerlik matrisi (2.17), D köşegen matrisi (2.16) hesaplanır.
3. Normalize Laplace matrisi L_{norm} (2.15) S benzer matrisi ve D köşegen matrisi kullanıp hesaplanır.

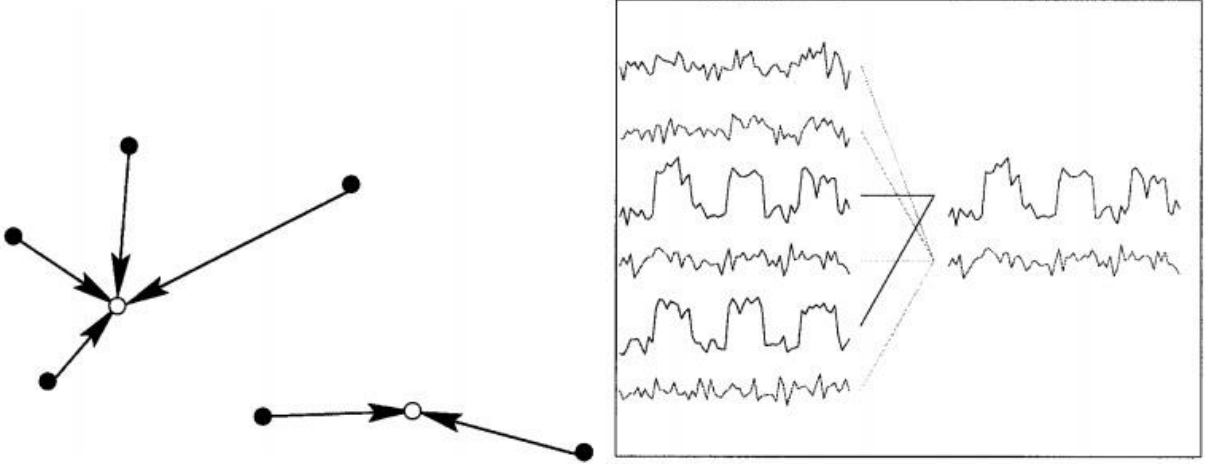
4. L_{norm} 'un k en büyük özdeğerinin $(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_k)$ k özdeğer vektörlerinin $[e_1 e_2 \dots e_k]$ bulunur.
5. $E = [e_1 e_2 \dots e_k]$ $n \times k$ matrisinin satırlarını normalize ederek U matrisi elde edilir: $u_{ij} = \frac{e_{ij}}{\sqrt{\sum_k e_{ik}^2}}$
6. U matrisinin n satırı k -ortalama ile k öbeğe ayrılır.
7. Her temsilcinin öbek etiketi temsil ettiği veri örneklerine atanarak YSÖ tamamlanır.

Şekil 2.10'te YSÖ algoritması adımlarını göstermektedir. YSÖ algoritmasının ilk ve son adımlar SÖ ile farklıdır. YSÖ algoritmasının 2 - 5 adımları, [52]'de tanımlanan geleneksel SÖ ile aynıdır.



Şekil 2.10: YSÖ algoritması adımları [53].

Tipik bir k -ortalamana gelen öbekleme adımı ve fMRG zaman serileri için anlamı (Şekil 2.11). Veri atamanın iki boyutlu projeksiyonu (siyah daireler) en yakın merkeze (beyaz daireler).



Şekil 2.11: Sol: veri atamının iki boyutlu projeksiyonu (siyah daireler) en yakın merkeze (beyaz daireler). Altı veri vektörü (sol taraf), iki küme merkezine atanır (sağ taraf) [54].

Doğru: karşılık gelen zaman serileri için anlamıdır. Altı veri vektörü (sol taraf), iki küme merkezine atanır.

2.4.2.3. YSÖ için jeodezik bazlı hibrit uzaklıklar

Jeodezik uzaklık ölçütü hem Öklit hem yerel yoğunluk tabanlı (CONN [55]) bilgisi tümleştirip oluşturuyor [49]:

$$d_{geohyb}(i, j) = \sum_{l, m \in SP_{adj}} d_{Euc}(l, m) d_{CONN}(l, m) \quad (2.18)$$

Burada $d_{CONN}(i, j) = e^{-\frac{CONN(i, j)}{\max_{y, z} CONN(y, z)}}$ - yerel yoğunluk dağılımı,

$d_{Euc}(l, m)$ iki nokta arasındaki Öklit uzaklığı,

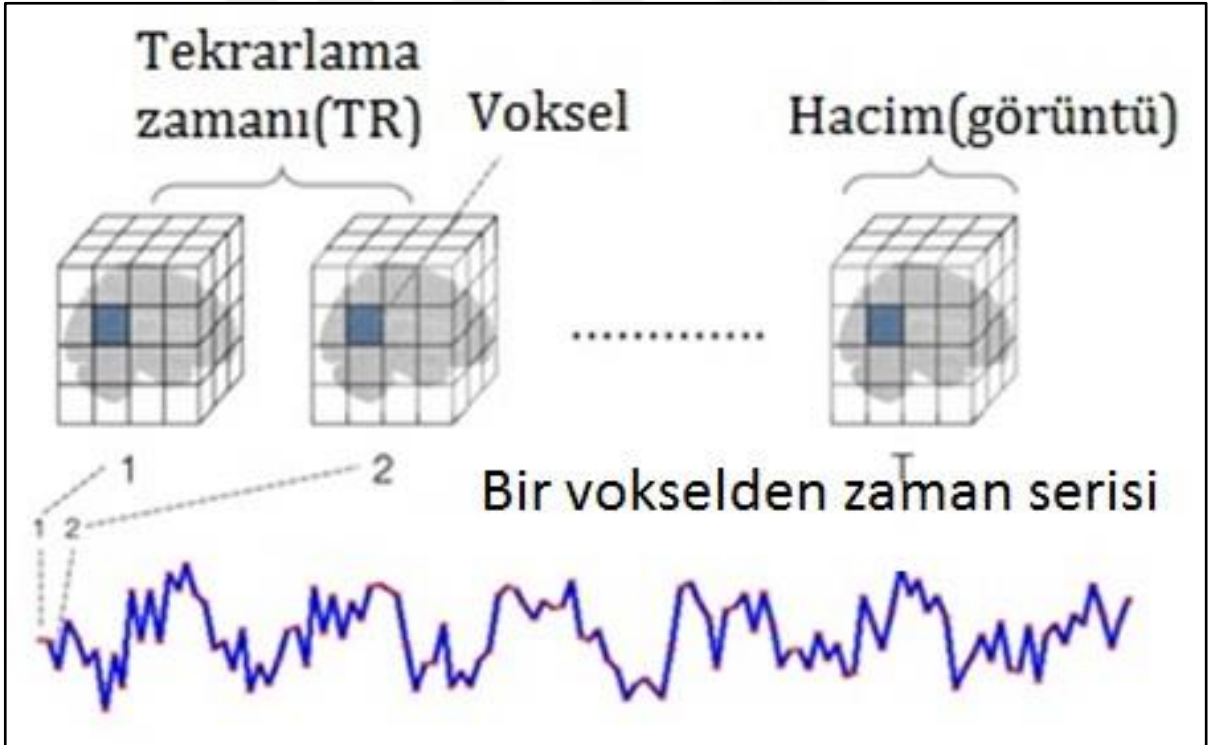
SP_{adj} i, j arasındaki CONN komşuluğu oluşturabilen en yakın yoldaki noktalar kümesidir.

(2.17)'de yer alan Öklit uzaklığın (d_{Euc}) yerine d_{geohyb} kullanılarak benzerlik matrisi oluşturur ve YSÖ'de kullanılır.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1. DENEY

Tezin çalışmalarının gerçekleşmesinde İ.Ü. Elektrik-Elektronik Mühendisliği Bölümünde ve İ.Ü. Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı bulunan laboratuvar imkanları ile İ.Ü. Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Merkezi'nde bulunan 1.5 Tesla Philips Achieva MRG sistemi SENSE-head 8 koil kullanılmıştır. Çalışmaya sağlıklı 11 erkek ve 9 bayan (20-41 yaş arasında) gönüllü dahil edilmiştir. 2D ekoplarda görüntüleme EPI (T_2^* ağırlıklı) kullanılarak $TE=40$ ms yankı süresi, $TR=2.64$ saniye zamansal çözünürlüğü ve $3.5 \times 3.5 \times 4$ mm uzaysal çözünürlüğü üzerinde 200 dinamik 3D-tomografi (Şekil 3.1) kayıt alınmıştır. RF çevirme açısı 90° 'ye ayarlanıp bir tarama hedefi 64×64 piksel matris oluşturularak dilim kalınlığı 4 mm olan 230 mm FOV oluşturulmuştur.



Şekil 3.1: fMRG verilerin zaman serisi [30]

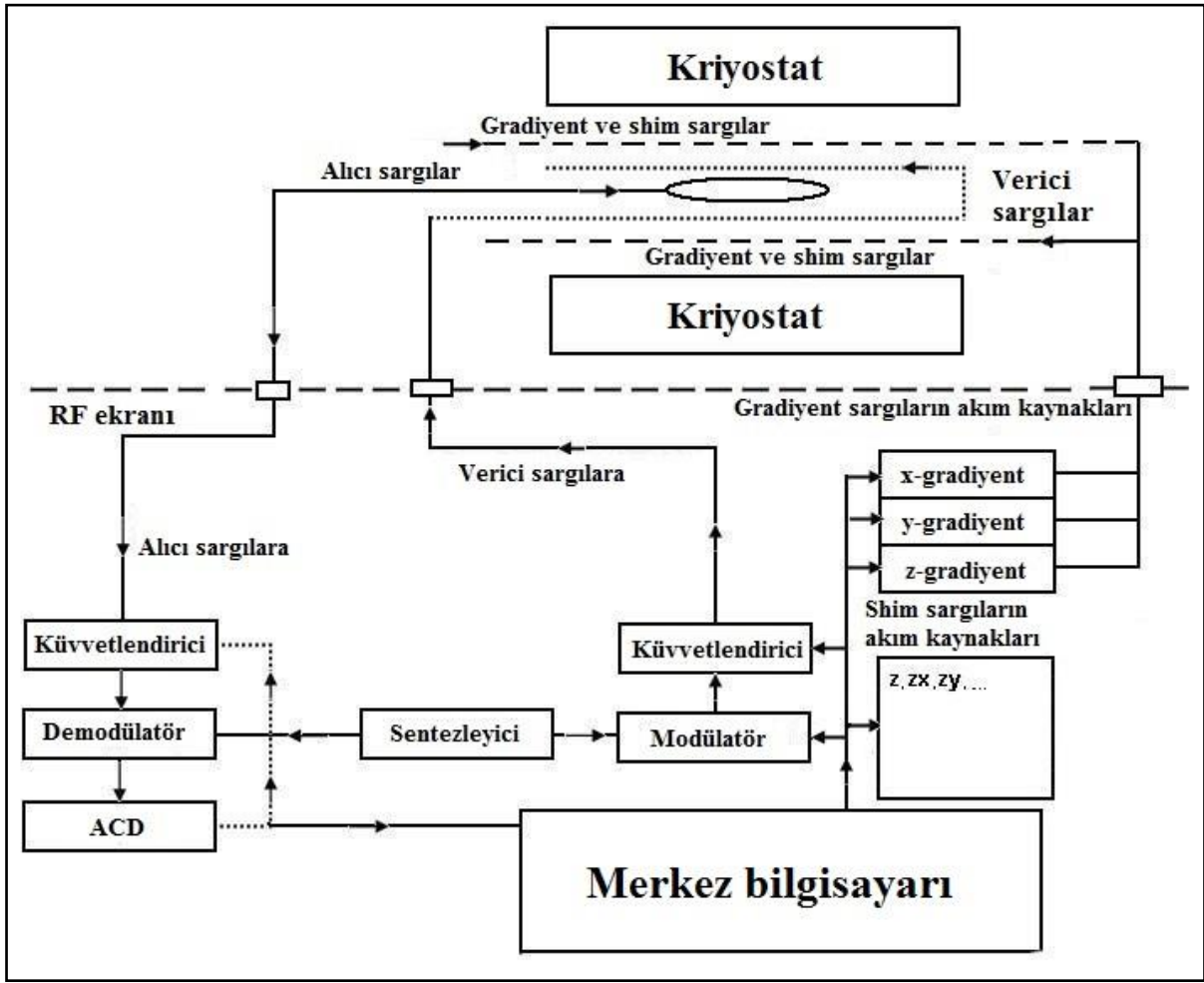
DD-fMRG deney sırasında incelenen katılımcıya MRG'de dinlenme durumunda olup belirli bir şey hakkında düşünmemeyi ve mümkün oldukça dinlenme talimatı verilmektedir. Çeşitli

çalışmalarda katılımcının gözlerini kapatıp kapatmayacağına dair farklı görüşler vardır. Literatürde, katılımcıların gözlerini açık bırakması uykuya dalmalarını engellediğini ortaya koymaktadır. Çalışmanın deneysel kısmı Philips MRG ile gerçekleştirilmiştir ve cihazın blok diyagramı şekil 3.2’de gösterilmiştir. Cihaz, yüklü yazılım paketi ile bilgisayar tarafından işletilmektedir.

3.1.1. Kriyojen sistemi, manyet ve gradiyent sistemleri

Sabit statik manyetik alanı oluşturan süperiletken mıknatıs MRG’nın ana kısmıdır. Güçlü MRG cihazları yüksek manyetizasyon sağlaması için mıknatıs sıvı helyum ile doldurulmuş kriyostata yerleştirilip soğutulmaktadır. Delik içinde gradyan sistemi ve homojenlik düzeltme sistemi içeren bir sistemdir. Aynı alanda alıcı ve verici RF sargıları yerleştirilir. Gradiyent sargılar sistemi sinyal lokalizasyonu yapabilmek amacıyla manyetik alanı her 3 düzlemde de kontrollü olarak değiştiren sargılardır. Aksiyal, sagittal ve koronal olmak üzere 3 temel düzlem bulunmaktadır. Üç uzamsal yönde X, Y, Z gradyent manyetik alanı oluşturması için sargıların akım kaynağı üç amplifikatöre bağlıdır.

Heterojenite düzeltme sistemi olarak bir takım shim sargılar içerir. Shim sargıları ana magnetin iç kısmında bulunmaktadır. Bu sargılar ana magnetin tam olmayan homojenitesini düzeltmek ve hastaya uygulanacak son manyetik kuvveti düzenlemek amacıyla kullanılırlar. Eğer hastaya uyguladığımız güçlü manyetik alan homojen olmaz ise kesitte uzaysal lokalizasyonlarda hatalar olacaktır. Her shim sargı mekansal koordinatları doğrusal olmayan kombinasyonu orantılı bir manyetik alanı oluşturur. Bu kombinasyon listesi: Z^2 , ZX , ZY , $2XY$, X^2-Y^2 ’dir. Bu alanların kombinasyonun kullanılması geniş nesne düzensizlikleri ile düzelterebilir.



Şekil 3.2: MRG cihazın blok diyagramı [27].

3.1.2. RF sistemi

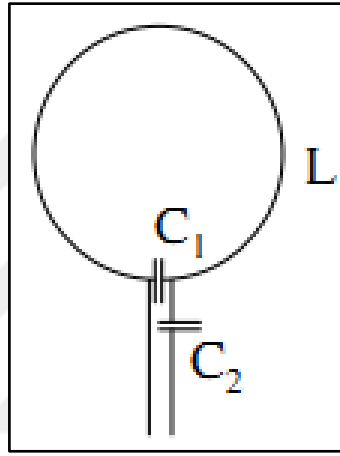
Verici, RF sistemi modülör ve kuvvetlendirici içermektedir. Modülör, RF pals sinyalini üretmektedir. Kuvvetlendiriciden sonra sinyal verici RF sargısı tarafından yayılır. Kuvvetlendiricinin maksimum tepe gücü 25 kW olarak ayarlanabilir. RF sistemin alma yolu alıcı sargı ile başlar. Sinyal seri olarak amplifikatör, demodülör ve analog ve dijital çeviriciden (ADC) geçiyor. Daha sonra sayısal sinyal bilgisayara iletilir. Kuvvetlendirici alıcı sargıdan sinyali alarak güçlendirir, kazanç ayarlanır. Kazanç ayarlama ADC dinamik değerinin en iyi şekilde kullanılmasını sağlar.

Demodülör alınan sinyalden sinyal aktarma yolunun frekans çıkarılarak düşük frekans bileşenini çıkarır. Alma ve aktarma yollarının frekans ve faz senkronizasyonu tek bir referans

frekans kaynağı tarafından sağlanan sentezleyicidir. Ortaya çıkan düşük frekanslı sinyal sayısallaştırmak için ADC'ye uygulanır. ADC genelde 16 bit çözünürlük ve 20 MHz örnekleme hızına sahiptir.

3.1.3. Alıcı ve verici sargılar

Cihaz, alıcı, verici ve alıcı-verici bobinlerin bir takım ile donatılmıştır. Herhangi bir bobin salınımlı devresi zincir uyumuyla, plastik gövde, kablolar uygun kuvvetlendiriciyle bağlanıp oluşur. Genel bobin devresi, Şekil 3.3'te gösterilmiştir.



Şekil 3.3: Sargı devresi [27].

Değişken kapasitörler C1 ve C2 deneyden önce rezonans frekansının uygunluğu ve ayarını sağlayan bilgisayar tarafından kontrol edilir.

3.2. ALINAN VERİ İŞLEME AŞAMALARI

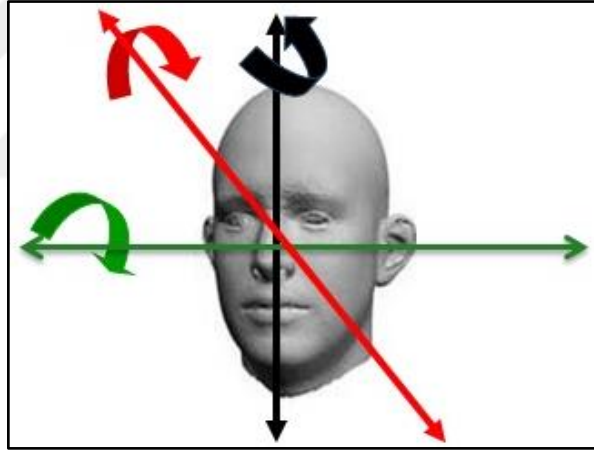
Katılımcılardan elde edilen dinlenme durumunda fMRG çekimleri Matlab yazılımı ile çalışan istatistiksel parametrik haritalama (SPM) yazılımı kullanılarak ön işleme aşamalarına uygulanır. Ön işlemeden sonra “Group ICA Of fMRI Toolbox” paketle BBA ve YSÖ yapılır.

3.2.1. Ön işleme süreci

Veri ön işleme süreçleri, hareket etkilerinin ortadan kaldırılması, uzaysal yumuşatma ve deneysel paradigmadan daha yavaş olan zamansal değişkenliklerin yumuşatılması için uygulanan istatistiksel girişimlerden oluşmaktadır.

3.2.1.1. Geometrik düzeltme (Realignment)

Geometrik düzeltme olarak adlandırılan ilk işlem aşamasında, istem dışı baş hareketleri karşılıklı koordinasyonu yoluyla elimine edilir. Çekilen 200 tomogramdan ortalama tomogramı dönmeler ve deplasmanlar ile seçip geri kalan kısmı bulunduğu tomogramına göre dizilir. Daha sonra ortalama tomogramına göre dönmeler ve deplasmanlar matrisi yazılır. 6 parametre katı cismin dönüşümü elde ettiğimiz tomogram ve bulunan ortalama tomogram Şekil 3.4'te açıklanmaktadır.



Şekil 3.4: Dönmeler ve deplasmanlar eksen X, Y, Z boyunca [30].

İşlemler (çevirme ve döndürme) aşağıda sunulan matrisler kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

SPM işlemlerinin gerçekleştirme sırası: deplasmanlar yaptıktan sonra

- Z ekseninde döndürme,
- Y ekseninde döndürme,
- X ekseninde döndürme.

İşlemler, bir matris dönüşümü gibi temsil edilebilir [30]:

$$x_1 = m_{1,1}x_0 + m_{1,2}y_0 + m_{1,3}z_0 + m_{1,4}$$

$$y_1 = m_{2,1}x_0 + m_{2,2}y_0 + m_{2,3}z_0 + m_{2,4}$$

$$z_1 = m_{3,1}x_0 + m_{3,2}y_0 + m_{3,3}z_0 + m_{3,4}$$

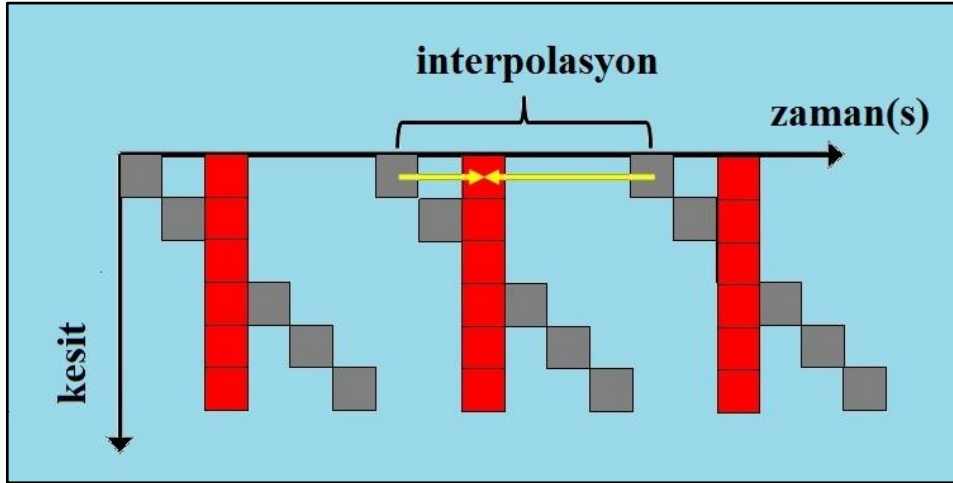
Her işlem matrislerle, Şekil 3.5'te gösterildiği gibi gerçekleştirilir.

Deplasman	X ekseninde döneürme	Y ekseninde döneürme	Z ekseninde döneürme
$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & X_{trans} \\ 0 & 1 & 0 & Y_{trans} \\ 0 & 0 & 1 & Z_{trans} \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \cos(\Phi) & \sin(\Phi) & 0 \\ 0 & -\sin(\Phi) & \cos(\Phi) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} \cos(\Theta) & 0 & \sin(\Theta) & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\sin(\Theta) & 0 & \cos(\Theta) & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$	$\begin{pmatrix} \cos(\Omega) & \sin(\Omega) & 0 & 0 \\ -\sin(\Omega) & \cos(\Omega) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}$

Şekil 3.5: Katı cismin parametrik dönüşüm matrisi [30].

3.2.1.2. Kesit zamanlaması (Slice Timing)

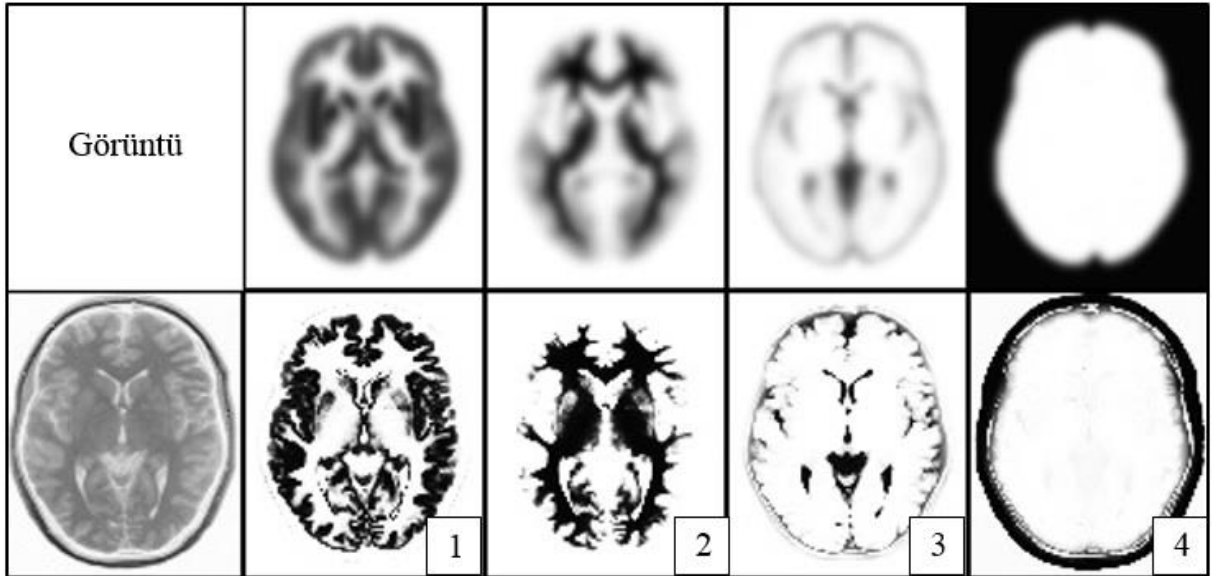
Kesitler zaman aralıklarında kaydedildiği için düzeltme aşamasında kesit arasındaki zaman farkı ortadan kaldırılması gerekmektedir. Şekil 3.6'da gösterildiği gibi artefaktları önlemek için interpolasyon tek bir kesit tarafından yapılır.



Şekil 3.6: Kesitlerin interpolasyonu [27].

3.2.1.3. Bölütleme (Segmentation) ve Standartlaştırma(Standartization)

Elde ettiğimiz tomogram standart anatomik olasılık haritasına, gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı Şekil 3.7'deki verildiği gibi bölütlenir. Aynı zamanda afin dönüşümler kullanarak normalize edilmiş görüntüler üzerine bindirilir. Bu gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı olarak bize bir voksel olasılığını verir.

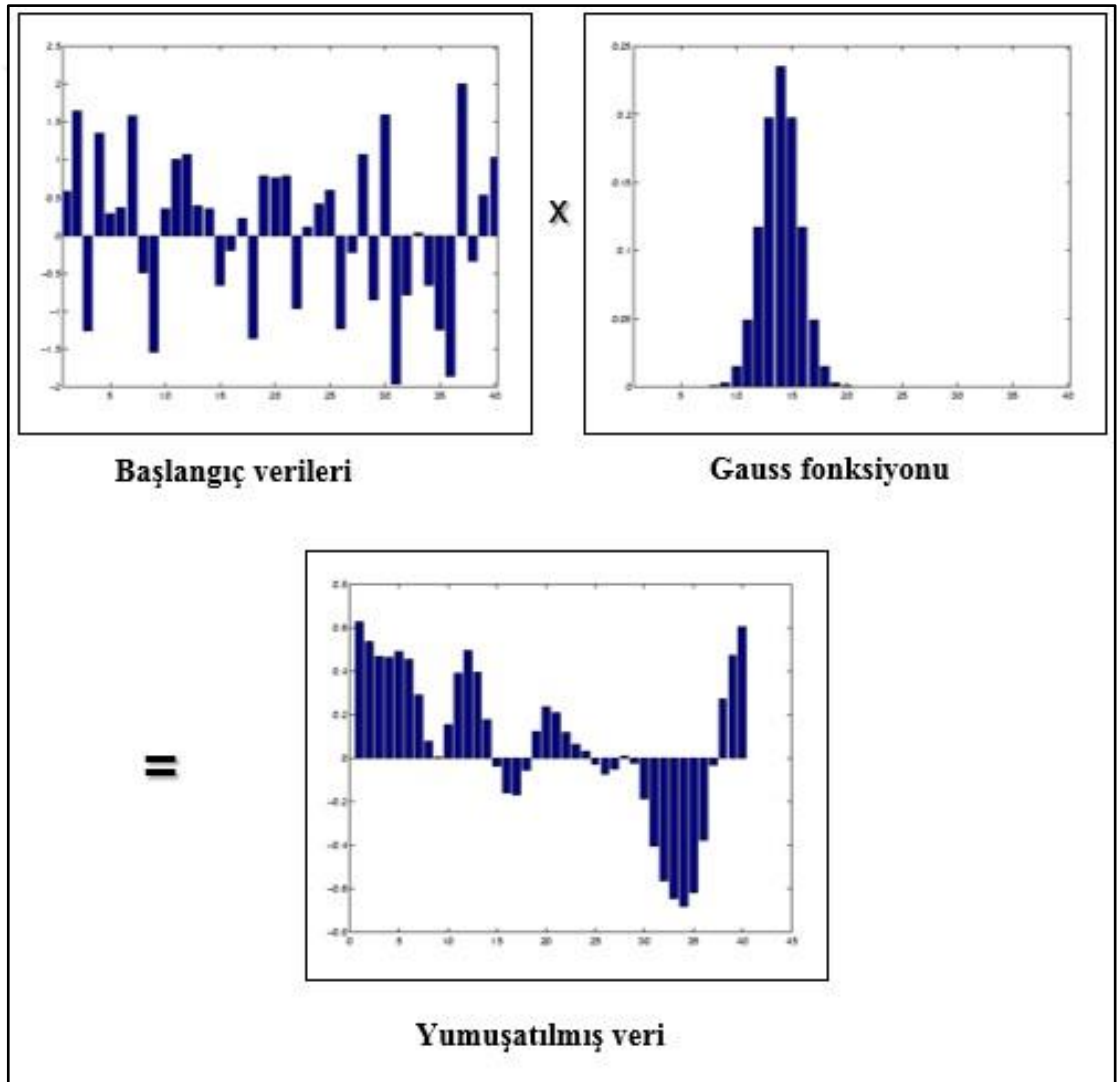


Şekil 3.7: Bölütlenmiş gri madde-1, beyaz madde-2, beyin omurilik sıvısı -3, beyin/kafatası-4. Üstte bölütlenmiş deneysel görüntüler, altta anatomik atlasan görüntüler [30].

Bölütleme aşamasında gri madde, beyaz madde ve beyin omurilik sıvısı ayrılmaktadır. Bölütleme sonucu hastanın kafa görüntüsünün doğrusal olmayan dönüşümün yeteneği, bu hastaların bir sonraki grup analizi için gereklidir.

3.2.1.4. Yumuşatma (Smoothing)

Yumuşatma Gauss dağılımı ile gerçekleştirilen tanımlanan boyutlardaki nesnelere duyarlılığını optimize etmek için yapılır. Yumuşatma işlemi, Şekil 3.8'de gösterilmiştir.



Şekil 3.8: Veri yumuşatma [30]

4. BULGULAR

Bu çalışmada nörolojik bozukluklar ile beynin fonksiyonel bağlantısalılığı arasındaki değişiklikleri ortaya koyabilmek için dinlenme durumunda fMRG kullanarak yeni YSÖ tabanlı yöntem analizleri gerçekleştirilmiştir.

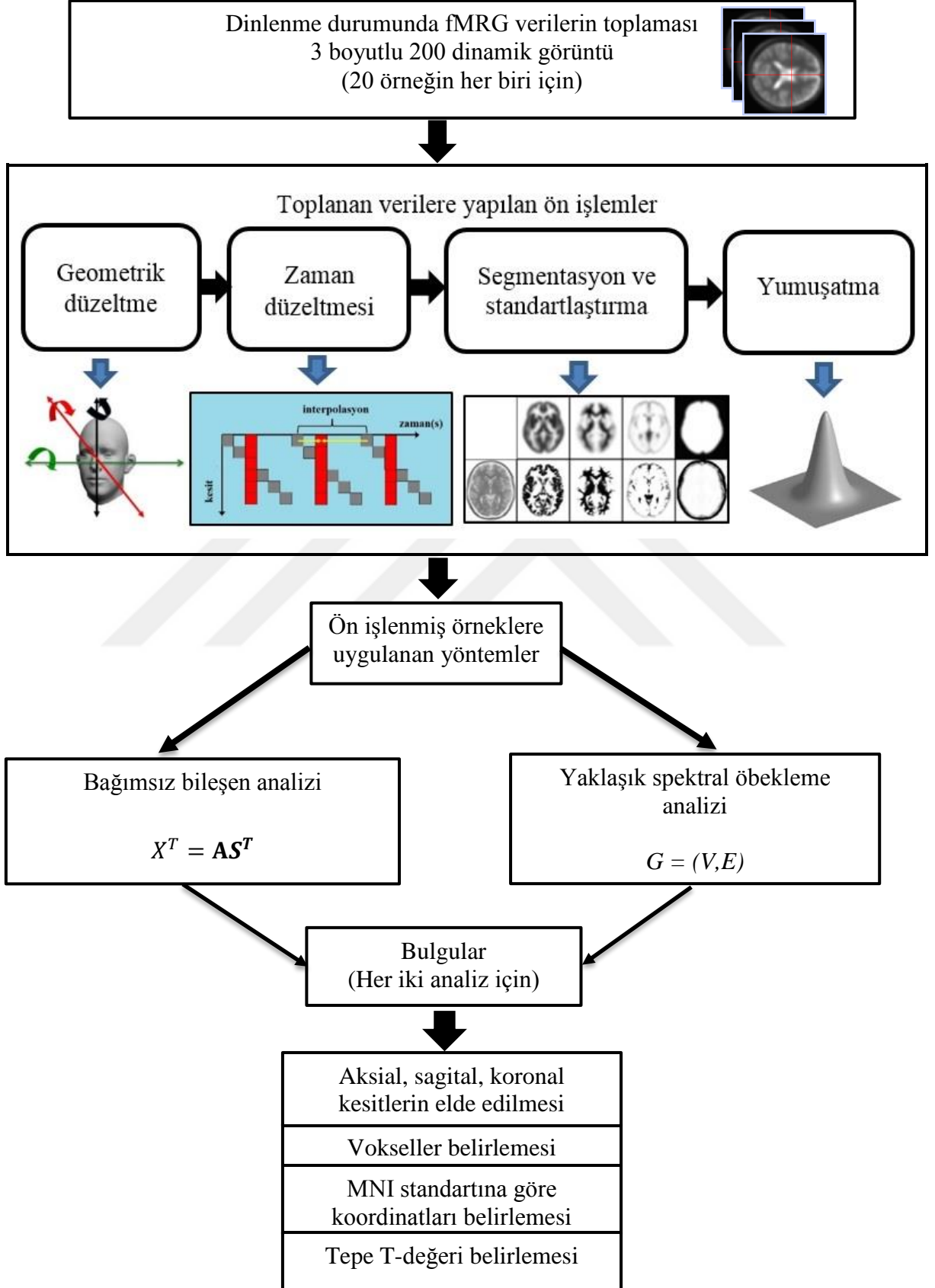
Çalışmaya 20-41 yaş arasında 20 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Katılımcının 11 erkek ve 9 kadındır. Her katılımcıdan 3 boyutlu 200 dinamik görüntü alınmıştır. Toplanan verilere başlangıçta ön işlemler yapılmıştır. Dinlenme durumun ağlarını belirlemek için yapılan işlem akışı Tablo 4.1’de verilmiştir.

Temel olarak ön işlemde geçirilen görüntülere BBA ve YSÖ yöntemleri uygulanmasından oluşmaktadır. Her iki yöntemde de örnekler için sırayla aksial, sagittal, koronal kesitlerin elde edilmesi, voksellerin belirlenmesi, MNI (Montreal Neurological Institute) standardına göre koordinatları ve tepe T-değeri belirlenmesi ile bulgular elde edilmiştir. Beynin her iki yarımküresi için sinirsel aktivitenin olduğu alanlarda aktif bölgelerin voksel hacmi belirlenmiştir. İlgili alanlar üç boyutlu koordinat sistemi MNI [x; y; z] ile tanımlanıp değerlendirilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında seçilen sağlıklı gönüllüler grubunda varsayılan kip ağı belirlenmiştir.

İlgili alanların görüntülenmesi Baylor College of Medicine’in Human Neuroimaging Lab’ta geliştirilen (Matlab SPM xjView 8.4) yazılım kullanarak belirlenmiştir. Dinlenme durumundaki beyin nöron aktivitesi bölgeleri aşamaları istatistiksel süreçler sonunda belirlenen renkli haritalardan elde edilmiştir. Burada fonksiyonel bölgeler anatomik kesit ile birleştirilmiştir. Böylece iki farklı matematiksel yöntemleri BBA ve YSÖ kullanarak deneysel bulgulardan hareketle beynin spontan nöron aktivite bölgeleri belirlenmiştir.

Bölgelerin voksel hacim kümelerinin seviyesinde MNI koordinat ile bilgi alınmıştır. Elde edilen istatistiksel parametrelerin sayısal sonuçları Tablo 4.2 ve Tablo 4.3’te sunulmuştur.

Tablo 4.1: Dinlenme durumu ağlarını belirlemek için yapılan işlemlerin akış grafiği.



Tablo 4.2: DMN bölge spontan nöronal aktivitesinin BBA yöntemin sonuçları.

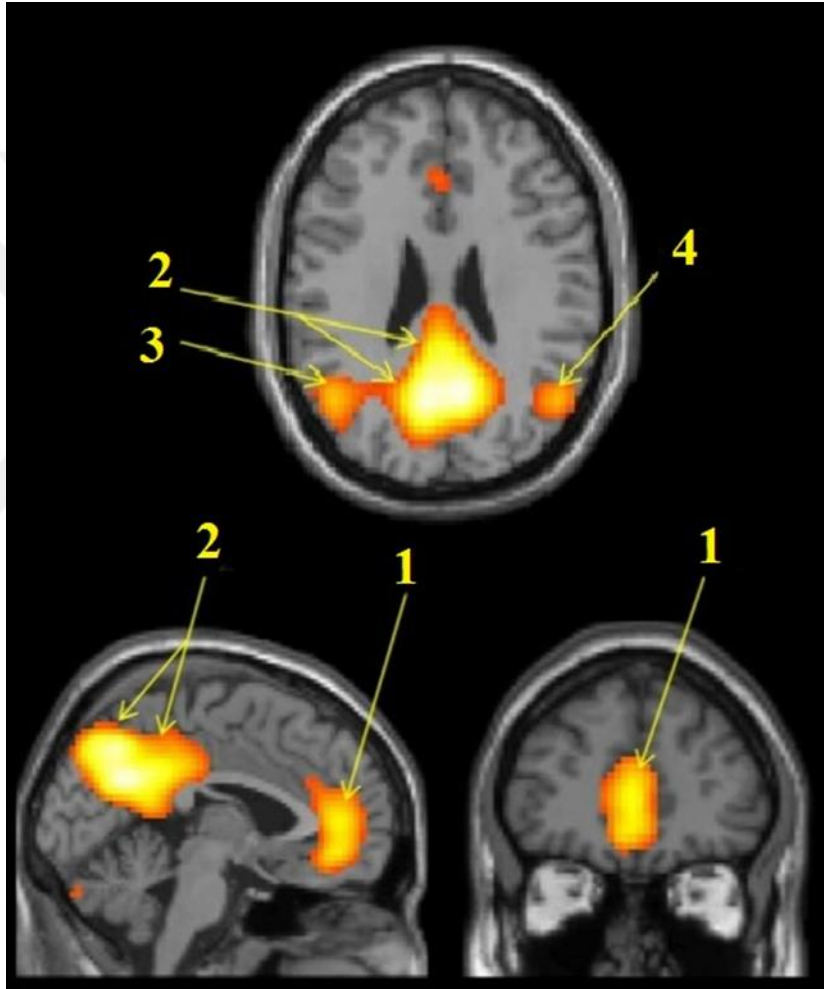
Anatomik bölge	Voksel sayısı	MNI koordinatları			T
		X	Y	Z	
Medial frontal lob bölümleri/Anterior singulat (Medial prefrontal cortex/Anterior cingulate)	557	-3	51	21	5,22
		0	48	6	6,47
		-6	42	-12	6,88
Singulat girus arka kısımları/ Prekuneus (Posterior cingulate/Precuneus)	1815	9	-60	27	8,15
		0	-63	45	10,45
		-3	-57	27	7,72
Sağ parietal lob alt kısımları (Right lateral parietal cortex)	375	54	-60	27	5,75
		42	-48	33	4,74
		48	-60	36	5,48
		55	-21	-6	5,42
Sol parietal lob alt kısımları (Left lateral parietal cortex)	834	-3	51	21	5,22
		-45	63	36	5,14
		-42	-54	39	4,89
		-45	-60	15	6,16

Tablo 4.3: DMN bölge spontan nöronal aktivitesinin YSÖ yöntemin sonuçları.

Anatomik bölge	Voksel sayısı	MNI koordinatları			T
		X	Y	Z	
Medial frontal lob bölümleri/Anterior singulat (Medial prefrontal cortex/Anterior cingulate)	479	18	36	51	7,47
		3	33	27	7,61
		-3	51	-18	6,87
		-6	57	21	7,8
Singulat girus arka kısımları/ Prekuneus (Posterior cingulate/Precuneus)	2157	-6	-54	27	13
		-6	-60	42	12,05
		0	-48	36	10,12
Sağ parietal lob alt kısımları (Right lateral parietal cortex)	512	45	-63	33	8,09
		51	-54	39	7
		51	54	21	6,94
Sol parietal lob alt kısımları (Left lateral parietal cortex)	622	-48	-57	39	9,84
		-42	-63	24	8,69

4.1. Bağımsız bileşen analizi yöntemin sonuçları

fMRG'nın analizi, spesifik koşulları incelemek için önemlidir. BBA, DD-fMRG veri işleme fonksiyonel bağlantı tahmin yönetimi 30 bağımsız bileşen analizi Matlab platformun GIFT v4.0 istatistik programı ile gerçekleştirilmiştir. fMRG verileri her tarama için 32 dilim 200 hacimli tarama içerir. Bağımsız bileşenler için uzamsal haritalar ve zamansal serileri çıkarılarak ilgi alanları, üç boyutlu sistem [x; y; z] MNI koordinatları ile tarif edilip Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

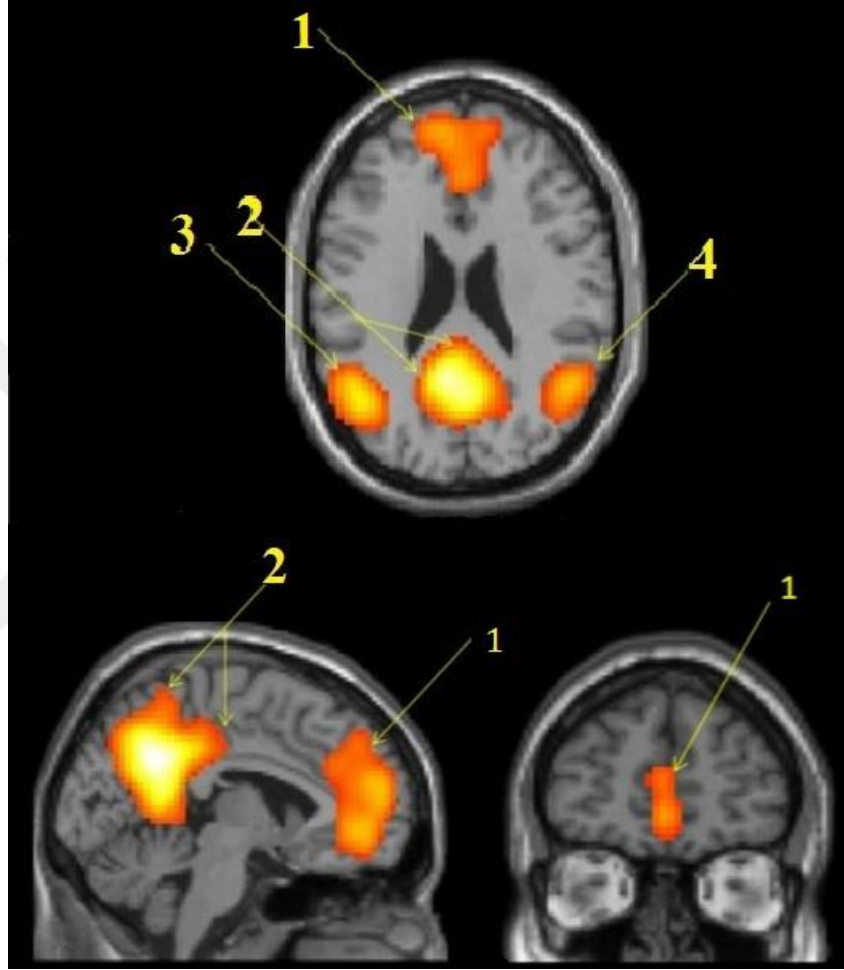


Şekil 4.1: Bağımsız birleşen analizi (BBA). DMN bölge spontan nöron aktivitesi üç düzlemde (aksial kesme - üstten görünüşü, sagittal - önden görünüşü, koroner - yan görünüşü) sağlıklı gönüllü grubu. 1 - anterior singulat girus, medial frontal lobu; 2 - singulat girus precuneus arka kısımları; 3, 4 - Parietal lobların alt parçalar. Tek numene t-testi, $p < 0.05$.

Referans anterior ve posterior komissura bağlayan bir çizgidir. Herhangi beynin MNI stereotaktik alan yerleştirilebilir. Beynin çalışma için özellikle önemli ve umut verici DMN olduğu için, ağ içindeki aktivitenin deseni incelendi.

4.2. Yaklaşık spektral öbekleme yöntemin sonuçları

MathWorks modifiye edilmiş paketle bulunan YSÖ [23] Matlab üzerinde çalıştırılmıştır. İlgili alanları, aynı anatomik atlası kullanılarak üç boyutlu sistemi [x; y; z] MNI koordinatları ile tarif edilip değerlendirilip Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.2: Yaklaşık spektral öbekleme (YSÖ) analizi. DMN bölge spontan nöron aktivitesi üç düzlemde (aksial kesme - üstten görünüşü, sagittal - önden görünüşü, koroner - yan görünüşü) sağlıklı gönüllü grubu. 1 - anterior singulat girus, medial frontal lobu; 2 - singulat girus precuneus arka kısımları; 3, 4 - Parietal lobların alt parçalar. Tek numene t-testi, $p < 0.05$.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmada jeodezik hibrit tabanlı yaklaşık spektral öbeleme (YSÖ) [56] metodu ile fMRG verilere için kullanılmıştır. YSÖ ve BBA yöntemleri kullanılıp varsayılan kip ağları bulunmuştur. Benzer bir çalışmada [57] SÖ, *k*-ortalama ve TTA yöntemlerin performansı incelemiştir. SÖ ve *k*-ortalama yöntemlerinde katılımcılar arasında benzer öbeleme sonuçlarına ulaşılmaktadır. Her iki yöntem de beyin hakkında önceden bilgi sahibi olmaksızın ve anlamlı hesaplama yapılmaksızın TTA ile aynı işlevsel sistemleri tanımlamaktadır. Bu nedenle, öbeleme algoritmaları standart işlevsel bağlantı analizi tekniklerine uygun bir alternatif sunmaktadır.

Tablo 4.2 ve Tablo 4.3'te YSÖ ve BBA iki yöntem için sonuçlara yer verilmiştir. BBA ve YSÖ'nun çıkarttığı DMN bölgeleri boyutları ayrı ayrı baktığı zaman orantılı bir ilişki bulunmamaktadır. YSÖ'da DMN'nin voksellerde boyutu 3770, BBA'nın ise 3581'dir. Oran olarak BBA'nın DMN bölgelerinde %5 az değer vermektedir. Bu bize kullandığımız yöntemi başarılı olmadığını ve bazı gelişmeler yapılması gerektiğini göstermektedir. Eğer t-test'in değerine bakarsak iki yöntemin arasında pek farkı olmadığını göstermektedir [58, 59].

Daha önce yapılan çalışmadaki [56] sonuçlar kıyaslandığı zaman çalışmada belirlenen DMN'ye ait bölgelerin ve daha önce yapılmış olan çalışmaların [60] koordinatları sırayla aşağıda verilmiştir:

anterior singulat medial frontal lob bölümlerin koordinatları : (-3 51 -18) (-1 49 -5),

singulat girus arka kısımları prekuneus 'un koordinatları: (0 -48 36) (0 -56 28),

sağ pariental lob alt kısımların koordinatları : (45 -63 33) (46 -70 36),

sol pariental alt kısımların koordinatları : (-48 -57 39) (-46 -70 36).

Çalışmamızda [56] görüldüğü gibi sonuçları oldukça yakın bu da jeodezik hibrit tabanlı YSÖ yöntemin kullanacakları olumlu olduğunu gösterilmiştir. İstirahat hal ağı değişikliklerin belirlenmesi farklı nörodejeneratif hastalıklarda bakım ve tedavi değerlendirmesinde önemli, hem de nöroplastisitesi fenomen incelemesi olabilir. DMN beynin temel aktiviteye ve nörodejeneratif değişikliklerin gelişmesinde doğrudan ilişkisi olduğundan dinlenme hal ağlarının,

özellikle DMN aktivitesini nörodejeneratif hastalıklarda beyin aktivitesinin desen yeniden örgütlenmesini anlamada önemli bir rol oynayabilir.

Son yıllarda nörodejeneratif hastalıkların biyomarkerlerini arama çalışmaları artmaktadır [61]. Hastalığın farklı evrelerinde ve şiddetlerinde hastaların beyin gri maddesinin fonksiyonel yeniden yapılanma modeli arasındaki olası farklılıkları belirlemek, hastalığın ilerlemesinin değerlendirilmesi ve tedavinin etkinliğinin yanı sıra erken bir aşamada hastalığın tanınmasını kolaylaştırmak için klinik belirtilerdir. Nörodejeneratif hastalıkların ve hareket bozukluklarının çeşitli önceki bir tanı için ipuçları temin edebilmektedir. Uygun tedavinin zamanında başlatılması için önemlidir.



KAYNAKLAR

- [1]. Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., Menon, V., 2004, Default mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI, *Proc. Natl. Acad.Sci. U. S. A.*, 101 (13), 4637–4642.
- [2]. Kahan, J., Urner, M., Moran, R. et al. , 2014, Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of Deep brain stimulation on 'effective' connectivity, *Brain*, 1130–1144.
- [3]. Wohler, A., Dyrba, M., et. al., 2016, Altered functional connectivity of the default mode network in alzheimer's dementia and mild cognitive impairment: results from a large-scale multicenter resting-state fMRI study, *The journal of the Alzheimer's association*, 12 (7), 945.
- [4]. Rinck, P.A., 2018, Magnetic Resonance in Medicine, The Basic Textbook of the European Magnetic Resonance Forum, BoD, Germany, ISBN : 978-3-7460-9518-9.
- [5]. Scott, H.F., Feroze, B.M., 2010, BOLD fMRI, Springer, New York, ISBN : 978-1-4419-1328-9.
- [6]. Savelov, A.A., Petrovskii, E.D., Karamamed-Ogly, E.S., Shtark, M.B., 2013, Functions of the hemodynamic response during hypercapnia. Functional MRI study., *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 155 (1), 1-5.
- [7]. Lowe, M.J., Dzemidzic, M., Lurito, J.T. et al., 2000, Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico–cortical connections, *Neuroimage*, 12 (5), 582–587.
- [8]. Cordes, D., Haughton, V.M., Arfanakis, K. et al., 2000, Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging, *AJNR Am. J. Neuroradiol*, 21 (9), 1636–1644.
- [9]. Biswal, B.B., Van Kylen, J., Hyde, J.S., 1997, Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps, *NMR Biomed.*, 10, 165–170.
- [10]. Biswal, B.B. et al., 1995, Functional Connectivity in the Motor Cortex of Resting Human Brain Using Echo-Planar MRI, *MRM*, 34, 537-541.
- [11]. Buckner, R.L., Vincent, J.L., 2007, Unrest at rest: Default activity and spontaneous network correlations, *NeuroImage*, 37, 1091-1096.
- [12]. Greicius, M.D. et. al., 2003, Functional connectivity in the resting brain: A network analysis of the default mode hypothesis, *PNAS*, 100 (1), 253-258.

- [13]. Raichle, M.E., MacLeod, A.M. et. al., 2001, A default mode of brain function, *PNAS*, 98 (2), 676-682.
- [14]. Fox, M.D., Raichle, M.E., 2007, Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging, *Nature*, (8), 700-711.
- [15]. McKeown, M.J. et. al., 1998, Analysis of fMRI data by blind separation into spatial independent components, *HBM*, 6, 160-188.
- [16]. Jain, A.K., Murty, M.N., Flynn, P.J., 1996, Data clustering: a review.
- [17]. Lee, M.H., Hacker, C.D. et. al., 2012, Clustering of Resting State Networks, *PLoS ONE* 7(7): e40370. doi:10.1371/journal.pone.0040370.
- [18]. Calhoun, V.D., et al., 2003, ICA of functional MRI data: an overview, in *4th International Symposium on Independent Component Analysis and Blind Separation (ICA2003)*, Nara, Japan, 2003.
- [19]. McKeown, M.J., Sejnowski, T.J., 1995, Independent component analysis of fMRI Data: examining the assumptions.
- [20]. Shi, L., Heng, P.A. and Wong, T., 2005, A spectral clustering approach to fMRI activation detection, *IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, 6, 5892–5895.
- [21]. Luxburg, U., 2006, A tutorial on spectral clustering, *Tech. Rep. TR-149, Max Planck Institute for biological Cybernetics*.
- [22]. Arthur, D., Vassilvitskii, S., 2007, k-means++: the advantages of careful seeding, in *Proceedings of the Eighteenth Annual ACM-SIAM Symposium on Discrete Algorithms*, New Orleans, Louisiana.
- [23]. Yalçın, B., Taşdemir, K., 2014, Büyük veri kümelerinin yaklaşık spektral öbeklemesi için k-ortalama++ nicemleme yönteminin kullanılması, *Signal Processing and Communications Applications Conference*.
- [24]. Twieg, D.B., 1982, The k-trajectory formulation of the NMR imaging process with applications in analysis and synthesis of imaging methods, *Med. Phys.*, 10 (5), 610-621.
- [25]. Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G., 2004, Functional magnetic resonance imaging, MA. : *Sinauer Associates*, 542.
- [26]. Hornak, J.P., 1996, The Basics of MRI, Available: <https://www.cis.rit.edu/htbooks/mri/inside.htm>, [Ziyaret tarihi: 12 ağustos 2017].

- [27]. Karamamed-ogly, E.S., 2012, The study of the hemodynamic a human brain by methods of functional MRI, Thesis (B.Sc.). Novosibirsk State University, Novosibirsk.
- [28]. Ogawa, S., Lee, T.M., Kay, A.R. et al., 1990, Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 9868-9872.
- [29]. Logothetis, N.K., Pfeu, J., 2004, On the nature of the BOLD fMRI contrast mechanism, *Magn Reson Imaging*, 22, 1517-1531.
- [30]. Penny, W., Friston, K. et al., 1997, Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/doc/books/hbf1/>, [Ziyaret tarihi: 19 Temmuz 2017].
- [31]. Karamamed-ogly, E.S., Savelov, A.A., 2012, The study of the hemodynamic a human brain by methods of functional MRI., in *Proceedings of the 50th International Students Scientific Conference «Students and Progress in Science and Technology»*, Novosibirsk.
- [32]. Huettel, S.A., Song, A.W., McCarthy, G., 2004, Functional Magnetic Resonance Imaging., *Sinauer Associates*.
- [33]. Fox, P.T. and Raichle, M.E., 1986, Focal physiological uncoupling of cerebral blood subjects, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 83, 1140-1144.
- [34]. Buxton, R.B., Wong, E.C., Frank, L.R., 1998, Dynamics of blood oxygenation changes during brain activation: the balloon model., *Magn Reson Med*, 39, 855-864.
- [35]. Van den Heuvel, M.P, Hushoff Pol, H.E., 2010, Exploring the brain network:A review on resting-state fMRI functional connectivity, *European Neuropsychopharmacology*, 20, 519-534.
- [36]. Isanova, E., Petrovskiy, E., Savelov, A. et al., 2010, Resting-state study of patiens with fragile X syndrome, *IOP Conf. Series: Journal of Physics: Conf. Series*, 886: 012007. doi:10.1088/1742-6596/886/1/012007.
- [37]. Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., et al., 2017, Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients, *Brain*, 133: 161-171. doi:10.1093/brain/awp313.
- [38]. Rombouts, S.A., Barkhof, F., Goekoop, R., Stam, C.J., Scheltens, P., 2005, Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study, *Hum. Brain. Mapp.*, 26 (4), 231-239.

- [39]. Rombouts, S.A., Damoiseaux, J.S., Goekoop, R. et. al., 2009, Model-free group analysis shows altered BOLD FMRI networks in dementia, *Hum. Brain Mapp.*, 30 (1), 256-266.
- [40]. Garrity, A.G., Pearlson, G.D., McKiernan, K., 2007, Aberrant “default mode” functional connectivity in schizophrenia, *Am. J. Psychiatry*, 164 (3), 450-457.
- [41]. Lowe, M.J., Beall, E.B., Sakaie, K.E. et. al., 2008, Resting state sensorimotor functional connectivity in multiple sclerosis inversely correlates with transcallosal motor pathway transverse diffusivity, *Hum. Brain Mapp.*, 29 (7) 818–827.
- [42]. Mohammadi, B., Kollwe, K., Samii, A. et. al., 2009, Changes of resting state brain networks in amyotrophic lateral sclerosis, *Exp. Neurol.*, 217 (1), 147–153.
- [43]. Seeley, W.W., Crawford, R.K. et. al., 2009, Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks., *Neuron*, 62 (1), 42-52.
- [44]. Raichle, M.E., Snyder, A.Z., 2007, A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea, *Neuroimage*, 37 (4), 1083–1090.
- [45]. Hawkes, C.M., 1995, Diagnosis and treatment of Parkinson’s disease. Anosmia is a common finding, *BMJ*, 311, 129.
- [46]. Gusnard, D.A., Raichle, M.E., 2001, Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain, *Nat. Rev. Neurosci.*, 2 (10), 685–694.
- [47]. Mason, M.F., Norton, M.I., Van Horn, J.D. et al., 2007, Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought, *Science*, 315, 393–395.
- [48]. Ghaemmaghami, P., 2013, Functional connectivity in default mode network during resting state: an evaluation of the effects of data pre-processing, Thesis (M.Sc.) University of Trento, Italy.
- [49]. Yalçın, B., 2015, Geodesic based hybrid similarity criteria for approximate spectralclustering of large medical datasets, Thesis (M.Sc.). İstanbul Technical University, İstanbul.
- [50]. Jain, A.K., Dubes, R.C., 1988, Algorithms for clustering data, *Prentice-Hall, Inc.*.
- [51]. Yalcin, B., Tasdemir, K., 2014, The use of k-means++ for approximate spectral clustering, *Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*.
- [52]. Ng, A., Jordan, M., Weiss, Y. et al., 2002, On spectral clustering: Analysis and an algorithm, *Advances in Neural Information Processing Systems*, 2, 849-856.

- [53]. Taşdemir, K. et. al., 2015, Approximate spectral clustering with utilized similarity information using geodesic based hybrid distance measures, *Pattern Recognition*, 48, 1465-1477.
- [54]. Goutte, C., Toft, P. et al., 1999, On clustering fMRI time series, *NeuroImage*, 9, 298-310
- [55]. Taşdemir, K., Merenyi, E., 2009, Exploiting data topology in vizualization and clustering of self-organizing maps, *IEEE*, 20 (4), 549-562.
- [56]. Karamamed-ogly, E., Akan, A., Kuntman, A., 2017, Jeodezik benzerlik ölçütlerine dayanan yaklaşık spektral öbekleme kullanılarak fonksiyonel MR sinyallerinin analizi, *TIPTEKNO*, Trabzon, Türkiye.
- [57]. Venkataraman, A., Koene, R.A. et. al., 2009, Exploring functional connectivity in fMRI via clustering, *IEEE International Conference on Acoustics, Speech, and Signal Processing / sponsored by the Institute of Electrical and Electronics Engineers Signal Processing Society ICASSP (Conference)*, 441-444.
- [58]. Coccozza, S., Pontillo, G., Quarantelli, M., et al., 2018, Default mode network modifications in Fabry disease: A resting-state fMRI study with structural correlations, *Hum Brain Mapp*, 1-10.
- [59]. Fransson, P., 2006, How default is the default mode of brain function?: Further evidence from intrinsic BOLD signal fluctuations, *Elsivier*, 44 (14), 2836-2845.
- [60]. Nicola De Pisapia, Francesca Bacci et. al., 2016, Brain networks for visual creativity: a functional connectivity study of planning a visual artwork, *Scientific Reports*, 6.
- [61]. Drysdale, A.T., Grosenick, L., Downar, J. et. al., 2017, Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression, *Nature Medicine*, 23, 28 -38.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Eteri Reyyan BABALI (Eteriye KARAMAMEDOGLY)
Doğum Yeri	Jambul, Kazakistan
Doğum Tarihi	26.03.1990
Uyruğu	<input checked="" type="checkbox"/> T.C. <input checked="" type="checkbox"/> Diğer:
Telefon	0530 790 95 19
E-Posta Adresi	eterikaram@gmail.com
Web Adresi	



Eğitim Bilgileri	
Lisans	
Üniversite	Novosibirsk Milli Araştırma Devlet Üniversitesi
Fakülte	Fizik Fakültesi
Bölümü	Fizik bölümü
Mezuniyet Yılı	01.07.2012

Yüksek Lisans	
Üniversite	İstanbul Üniversitesi
Enstitü Adı	Fen Bilimleri Enstitüsü
Anabilim Dalı	Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı
Programı	Biyomedikal Mühendisliği Programı
Mezuniyet Tarihi	11.04.2018

Makale ve Bildiriler	
Eroğlu, K., Karamemetoğlu, E., Kılıç N., 2014, Success of ensemble algorithms in classification of electrical impedance spectroscopy breast tissue records, <i>IEEE 22nd Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU 2014)</i> , Trabzon, Turkey.	
Karamamed-Ogly, E.S, Savelov, A.A., 2012, The study of the hemodynamic a human brain by methods of functional MRI, <i>Proceedings of the 50th International Students Scientific Conference «Students and Progress in Science and Technology». Physical methods in natural sciences</i> , Novosibirsk State University. Novosibirsk, Russian Federation., 108.	
Karamamed-ogly, E., Akan A., Kuntman A., 2017, Jeodezik benzerlik ölçütlerine dayanan yaklaşık spektral öbeleme kullanılarak fonksiyonel MR sinyallerinin analizi, <i>TIPTEKNO</i> , Trabzon, Türkiye.	

Savelov, A.A., Petrovskii, E.D., Karamamed-ogly, E.S., Shtark, M.B., 2013, Functions of the Hemodynamic Response during Hypercapnia. Functional MRI Study, International Tomography Center, Siberian Division of the Russian Academy of Sciences; Institute of Molecular Biology and Biophysics, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences; Computer Systems of Biological Control, Novosibirsk, Russia. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* (Impact Factor: 0.34). 04/2013; 155(1):1-5. DOI: 10.1007/s10517-013-2065-9 Source: PubMed.

