

Investigation of Bipolar Disorder with Resting state functional MR

Abdullah BAŞ^{1*}, Semra İÇER¹
abdullahbasbiyomedikal@gmail.com, ksemra@erciyes.edu.tr

¹Department of Biomedical Engineering, Erciyes University, Kayseri/TURKEY

Abstract: Bipolar disorder prevalence rise linearly over the years and is one of the most common disorders in psychological disorders. Bipolar disorder may be manifested by changes in energy and mood and symptoms such as death or suicidal ideation. Functional MR is preferred in recent years due to its non-invasive structure providing high spatial and temporal resolution. In our study, 45 (20 Female, 25 Male) bipolar disorder participants in the 21-50 age range and 45 (20 Female, 25 Male) healthy control group participants between 21-50 years of age were analyzed. In the present study, which we used resting state fMRI data, ROI to ROI approach is used for investigating of functional connectivity. Significant correlation differences were found between the two groups in the cingulate cortex, orbitofrontal cortex, posterior parietal cortex, prefrontal cortex, entorhinal cortex, ventral prefrontal cortex and medial prefrontal cortex (pFDR <0.05). This study was supported by Erciyes University Scientific Research Projects Administration (BAP: FYL-2018-8277).

Keywords: Resting functional MR, Bipolar disorder, ROI to ROI, Functional Connectivity

Dinlenme Hali Fonksiyonel MR ile Bipolar Bozukluk Hastalığının Araştırılması

Özet: Bipolar bozukluk yıllar geçtikçe görülme sıklığı lineer olarak yükselen ve psikolojik rahatsızlıklarda en fazla görülen hastalıklardan biridir. Bipolar bozukluk, enerjide değişimler, ruh halinde değişimler ve ölüm ya da intihar düşüncesi gibi semptomlarla kendini gösterebilir. Fonksiyonel MR non-invaziv yapısı, yüksek uzaysal ve zamansal çözünürlüğü sağlaması nedeniyle son yıllarda tercih edilmektedir. Çalışmamızda 21-50 yaş aralığında 45 (20 Kadın, 25 Erkek) bipolar bozukluk hastası katılımcı, yine 21-50 yaş arasında 45 (20 Kadın, 25 Erkek) sağlıklı kontrol grubu katılımcısı üzerinde analizler gerçekleştirilmiştir. Dinlenme hali fMRG verilerini kullandığımız çalışmada "ROI to ROI" analiz metodu kullanılarak verilerin fonksiyonel bağlantısallığı incelenmiştir. İki grup arasında, cingulate korteks, orbitofrontal korteks, posterior parietal korteks, prefrontal korteks, entorhinal korteks ve ventral-medial prefrontal korteks bölgelerinde anlamlı korelasyon farklılıkları bulunmuştur. (pFDR <0.05). Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP: FYL-2018-8277) tarafından desteklemiştir.

Anahtar Kelimeler: Dinlenme hali fonksiyonel MR, Bipolar bozukluk, ROI'den ROI'ye, Fonksiyonel bağlantısallık

Reference to this paper should be made as follows (bu makaleye aşağıdaki şekilde atıfta bulunulmalı):

Baş, A., İÇer, S., 'Feature Extraction in Bipolar Disorder with Resting state functional MR', Elec Lett Sci Eng, vol. 15(3), (2019), 44-56

1. GİRİŞ

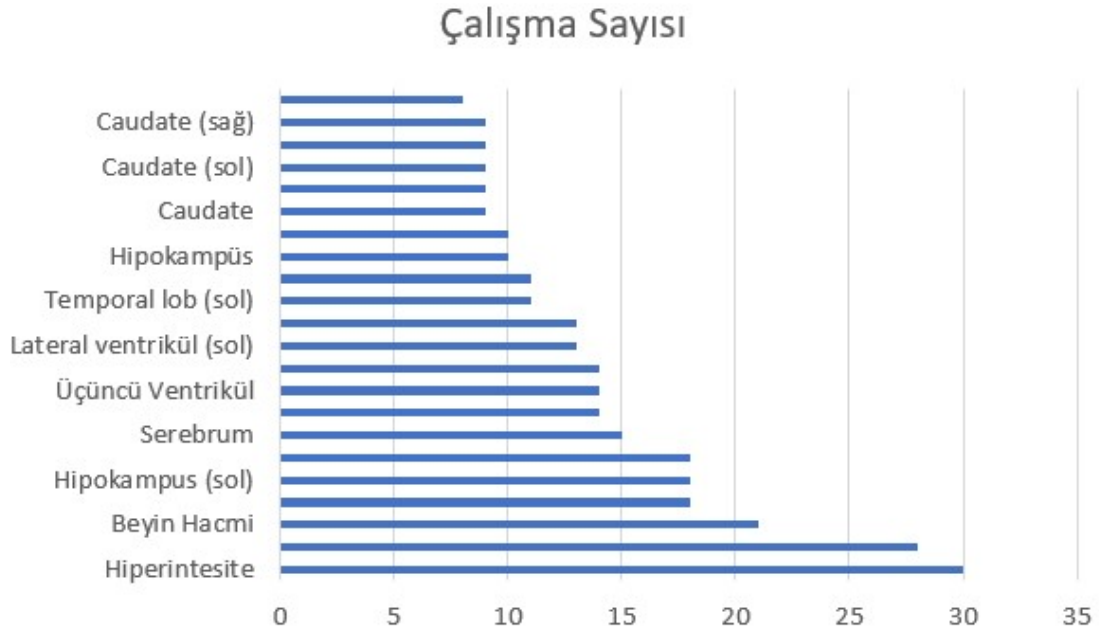
Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), günümüzde beyin haritalaması ve bilişsel araştırmalarda yaygın olarak kullanılan, beyindeki nöronal aktiviteyi saptamaya dayalı bir yöntemdir. Beyin aktivitelerini saptama özelliği kan oksijen seviyesi bağımlı (BOLD kontrastı) adı verilen ve nöronal aktivasyon sırasında bölgesel kan akımındaki artışın oksijen kullanımındaki artıştan daha fazla olması prensibine dayanmaktadır[1].

Corresponding author; Tel.: 551 604 7192 ; e-mail / e-posta: nscierciyes@gmail.com

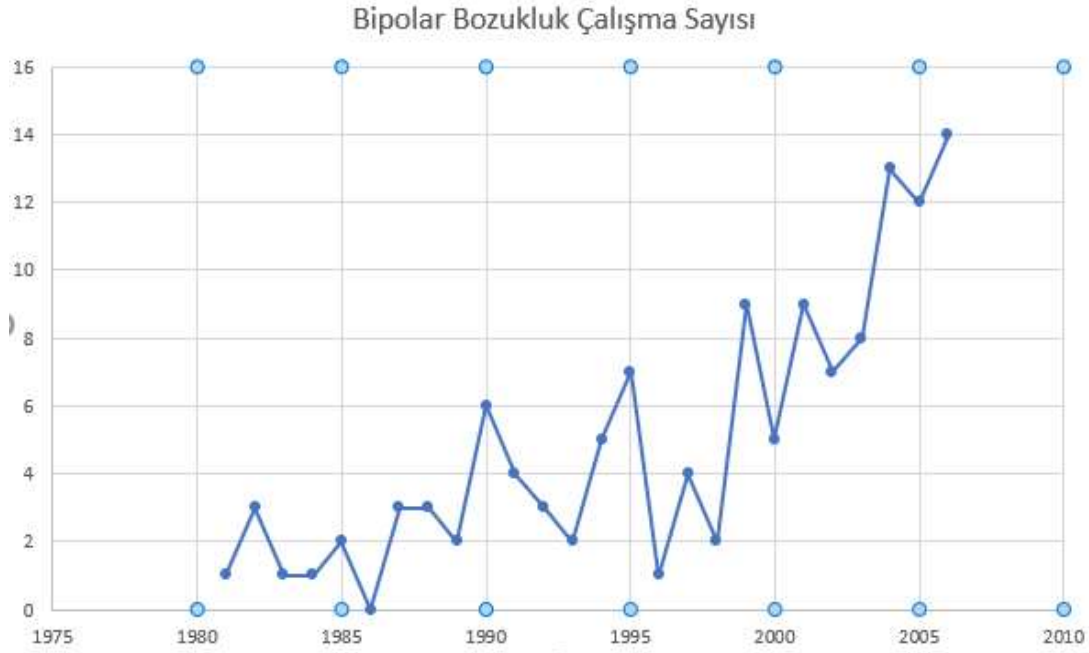
ISSN 1305-8614 © 2019 www.e-lse.org All rights reserved.

fMRG çalışmaları dinlenme hali ve görev tabanlı olmak üzere iki temel prensipte yapılmaktadır. Görev tabanlı çalışmalarda beyin bir görevi yaparken çekim alınmakta iken dinlenme hali fMRG çekimleri beyin herhangi bir görev icra etmezken gözler kapalı veya boş bir ekrana odaklanmış olarak yapılan çekimdir. Her iki grupta çok popüler olarak gerek hastalık gerekse kognitif bozukluklar gibi pek çok konuda son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Dinlenme hali fMRG beynin dinlenme halindeki nöral ağları ve adeta beynin zemin çalışması hakkında bilgi verdiği için oldukça değerlidir.

Bipolar bozukluk, mani ve depresif olarak sınıflandırılabilir. Hastalıkla beraber gözüken iştah, kilo ve psikomotor aktivitelerdeki değişimler ile karakterize edilir [2]. Mani sınıfının iki adet alt sınıfı vardır. Bipolar I ve Bipolar II (hipomani). Dört temel bipolar bozukluk tipi vardır; Bunların hepsi ruh hali, enerji ve aktivite seviyelerinde açık değişiklikler içerir. Bu ruh halleri son derece “yukarı”, “eril” ve “enerjili davranış” (mani dönemler olarak bilinir) dönemlerden çok üzgün, “aşağı” ya da ümitsiz dönemlere (depresif dönemler olarak bilinir) kadar uzanır. Daha az şiddetli mani dönemler hipomani ataklar olarak bilinir [3].



Şekil 1: Görüntüleme teknikleriyle Bipolar beyin bölgeleri üzerinde yapılan çalışma sayıları



Şekil 2:Görüntüleme teknikleriyle Bipolar üzerinde yapılan çalışma sayıları

Klinik uygulamalar yaygın olarak “American Psychiatric Association” tarafından yayımlanan “Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition” psikolojik testlerine uygun değerlendirilir [4]. Fakat “Medscape Medical News” tarafından DSM-V yayın tarihinden 1 yıl sonra yapılan çalışmada ilgili uzmanların %45 ‘inin DSM-V kriterlerine göre teşhis gerçekleştirmediği saptanmıştır. İlgili çalışmada 6000 kişi değerlendirilmeye alınmıştır. Kullanıcı olmayanların %21’lik kısmı ise DSM-V kriterlerinin kendi çalışmalarına uygun olmadığını belirtmiştir. Kullanıcı olmayan kısmın %50’lik kısmını psikiyatrist ve psikologlar oluşturmaktadır. Bu çalışma ile psikologların ve psikiyatristlerin sırasıyla %40 ve %41’ lik kısmının DSM-V kriterlerini kullanmamayı tercih ettiği görülmüştür. DSM-V güncellemelerinden sonra kullanıcıların %74 ‘lük kısmı klinik olarak teşhis kararının Erken Başlangıçlı BB hastaları için değişiklik göstermediğini belirtmiştir. Kullanıcıların %41 ‘lik kısmı DSM-V (2013) ve DSM-IV (1994) arasında teşhis doğruluğunda bir değişim olmadığını belirtmiştir. Genel olarak DSM-V memnuniyeti %9 memnun olmama , %18 hafif memnuniyet, %43 orta memnuniyet , %26 iyi memnuniyet ve %4 aşırı memnuniyet şeklinde dağılım göstermiştir [5]. Bu açıdan değerlendirildiğinde DSM-V kriterlerini %55 ‘lik kullanıcı diliminin yalnızca %30’luk kısmı ortalamanın üstünde yeterli görmüştür ve bu konuda performansı daha yüksek yöntemlerin geliştirilmesinin gerekliliği açıktır.

Yukarıda bahsedilen çalışmadan hareketle klinik psikolojik hastalık tanı prosedürlerinin barındırdığı subjektif komponentler hastalığın teşhisinde önemli eksikliklere yol açabilmektedir. Uygulayıcı durumundaki uzmanların azımsanamayacak kısmı klinik prosedürden yeterli derecede memnun ve tatmin değildir. Bipolar bozukluk özelinde psikolojik hastalıkların etimiyolojisini anlamak adına son zamanlarda literatüre ciddi kazanımlar sağlayan nöro görüntüleme tekniklerini ve analizlerini kullanmak son derece akılcı bir yaklaşım olacaktır. Bipolar bozukluk hastalarının

beyin bağlantısında sergilediği desenlerin sağlıklı kişilerin bağlantısallık desenlerinde anlamlı olarak ayrılması teşhis kolaylığının yanında tedavi noktasında da hastalık dinamiğini değerlendirirken önemli bir dayanak sağlayabilir[6].

Nörogörüntüleme alanında son zamanlarda gerçekleştiren çalışmaların ortaya koyduğu genel desenler bulunmaktadır. Bunlar genel olarak dorsal ve ventral bölümlerin nöronal aktivasyonlarında işlevini yitirme olarak ifade edilmiştir. Bilişsel ve yürütme işlevlerinde dosolateral prefrontal korteks(dLPFC), ventrolateral prefrontal korteks (vLPFC), dorsal anterior cingulate korteks ve hipokampus görev aldığından iki grup arasındaki farklılıklar genellikle bu bölümlerde görülmüştür. Ventral anterior cingulate korteks ve ventromedial prefrontal korteks duygusal düzenlemede rol aldığından dolayı bu bölgelerde de iki grup arasında farklar bulunmuştur [1,7,8].

Bu genel desenin dışında insular korteks bipolar bozukluk grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında ayırt edici bir bölge olarak kabul edilebileceği literatürdeki çalışmalarda bulunmuştur[9]. Ayrıca yapılan çalışmalar sonucunda sol cuneus, sol lingual gyrus, sağ talamus, sağ ve sol cingulate gyrus ve sağ ve sol precuneus bölgelerinde sağlıklı kişiler bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek aktivasyon göstermiştir. Bipolar bozukluk grubu ise sol unkus ve somatasensör ağında daha yüksek aktivasyon göstermiştir[10]. Ayrıca bazı başka çalışmalar ise bilateral amigdala, sağ BA5, sol somatosensori ağ, sol BA5 beyin bölgelerinde sağlıklı kontrol grubunda, bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek korelasyon bulunurken, sağ amigdala ile sağ BA5 arasında daha az korelasyon bulunmuştur[11]. Gerçekleştirilen başka bir çalışmada ise medial prefrontal korteks ile dorsalateral prefrontal korteks arasındaki korelasyonun bipolar bozukluk hastalarında sağlıklı gruba göre daha yüksek korelasyon olduğu gözlemlenmiştir[12]. Bu çalışmalara bağlı olarak genel bir desenin varlığından bahsedilebilirken farklı sonuçların da görülebildiği literatür ile sabittir.

Her ne kadar farklı sonuçlar olsa da genel farklılığın prefrontal korteks bölgeleri üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir. Amigdala ve hipokampus arasındaki bağlantı da hastalık ile beraber birçok çalışmada farklılık göstermiştir.

Farklı analitik araçlar, tohum bazlı analiz de dahil olmak üzere beyin fonksiyonel bağlantısallığını tanımlamak için dinlenme durumu fMRI verilerine uygulanmıştır [13,14], bağımsız bileşen analizi (ICA) gibi veriye dayalı yöntemler [15,16,17], kümeleme [18], çok değişkenli patern analizi [19,20,21], grafik teorisi [22,23] ve merkeziet [25]. Tohum bazlı yaklaşımda, bağlantı desenleri seçilen bir seçilmiş tohum bölgesine (ROI) dayanırken, ICA bazlı yöntemler, beyin aktivitesi veya tohum ROI seçimiyle ilgili önceden bilgi gerektirmez [24].

Bu çalışma 21-50 yaş aralığında bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısallık farklarını ROI to ROI analiz metoduyla incelemeyi amaçlamıştır. Yapılan analizler ve ortaya koyulan anlamlı fark bölgeleri hastalığın teşhisi, tedavisi ve takibi açısından uygulayıcı uzmana son derece faydalı veriler sağlayabilecek potansiyeldedir. Bunun yanında uygulayıcı uzmana nispeten subjektif olarak ulaşan hasta verileri daha objektif olarak sunulacaktır. Bipolar bozukluğun sebep olduğu bağlantısallık farklılıklarının tespit edilmesi hastalığın teşhis ve tedavi sürecine katkıda bulunarak doktorlar ve araştırmacılara faydalı bilgiler verecektir.

2. MATERYAL VE METOT

2.1. Katılımcılar

Bu çalışmada kullanılan veriler OpenfMRI veritabanından alınmıştır ve veriye ulaşmak için gereken giriş numarası ds000030'dur. Katılımcılardan UCLA ve Los Angeles Ruh Sağlığı Dairesi'nde onaylanan prosedürlere göre çekimleri toplanmıştır [26]. Gerçekleştirdiğimiz çalışma için katılımcılar ilk olarak 49 sağlıklı 49 bipolar bozukluk şeklinde belirlenmişti. Daha sonra kişilerin hareketlerine bağlı olarak bazı kişiler çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışma için kullanılan kişilerin hareket verileri arasında yapılan anlamlı farklılık t-testlerinde hareket verileri arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Katılımcılar bipolar bozukluk hastası ve sağlıklı kontrol olarak 2 grupta toplanmıştır. Bu grupların altında, bipolar bozukluk hastası kadın, bipolar bozukluk hastası erkek, sağlıklı kontrol erkek ve sağlıklı kontrol kadın olacak şekilde alt gruplar tanımlanmıştır. Bu gruplar arasında cinsiyet, hastalık ve cinsiyete bağlı hastalık seyri araştırılmıştır. Hareket kısıtlamaları sonucunda sağlıklı erkeklerden 3 kişi çalışma dışında bırakılmıştır. Kafa hareketleri translasyon parametrelerine 1 mm'den rotasyon parametrelerinde de 0.2 mm'den büyük olan katılımcılar çalışmadan çıkartılmıştır. Bipolar bozukluk hastası gruptan ise toplamda 3 kişi piskotik özellik gösterdiği dolayısıyla çalışmaya alınmamıştır.

Tablo 1: Katılımcı demografik tablosu

	BİPOLAR KADIN	BİPOLAR ERKEK	SAĞLIKLI KADIN	SAĞLIKLI ERKEK
YAŞ ORTALAMA	34,9	35,68	34,25	36,08
STANDART SAPMA	8,71	9,02	8,84	9,12
KİŞİ SAYISI	20	25	20	25

2.2. MRG Çekimleri

MRG verisi Ahmanson -Lovelace Brain Mapping Merkezinde bulunan 3T Siemens Trio cihazı ve Staglin Bilişsel Nörobilim Merkezindeki Siemens syngo B17 cihazıyla UCLA'da çekilmiştir. Anatomik görüntü yüksek çözünürlüklü çekimde, 4mm kesitlerde, TR=1.9sn, TE=2.26ms, matris 256*256, kesit kalınlığı 1 mm ve 176 kesit olacak şekilde çekimler alınmıştır.

Fonksiyonel MRG verileri T2*-ağırlıklı ekoplanar görüntüleme (EPI) ile 4mm kesit kalınlığında, 34 kesitte, TR=2sn, TE=30ms, flip açısı=90, matris =64*64 ve görüntüleme alanı 192 mm olacak şekilde çekilmiştir. Fonksiyonel dinlenme hali MRG çekimlerinde ise katılımcılara rahat kalmaları, gözlerini açık tutmaları herhangi bir uyarıya tepki vermemeleri ve herhangi bir şey düşünmemeleri tembih edilmiştir. Fonksiyonel MR çekimleri 304 saniye boyunca devam etmiştir.

2.3. Ön İşlemeler

Ön işleme adımları fonksiyonel MRG çalışmaları için çok önemli bir aşamadır. Buradaki parametrelerin seçimi tüm çalışmanın çıktıları değiştirebilecek düzeydedir. Ön işleme basamakları sırasıyla, hizalama, görüntü bağdaştırma, normalizasyon ve yumuşatma olarak sıralanabilir. Hizalama işleminde kafa hareketinden oluşan gürültüleri daha efektif olarak önleyebilmek için ilk 4 TR verilerden silinerek işleme alınmıştır. Hizalama işlemi basitçe farklı zamanlardaki beynin görüntüleri arasındaki hareketleri algılayan ve bu parametrelere göre eko planar verileri belli bir oryantasyonda hizalar. Görüntü bağdaştırma işlemi ise eko-planar görüntüler ile yapısal görüntüleri bağdaştırma işlemidir. Bu işlem beynin zaman serilerindeki nöronal aktivasyonların hangi beyin bölgelerine denk geldiğini belirlemek açısından önem arz eder. Normalizasyon işlemi görüntüleri bir şablondan/atlastan başka bir şablona/atlasına taşıma işlemidir. Yumuşatma işlemi ise belli bir genişlikteki Gaussian filtresiyle keskin kenarları blurlama işlemidir. Çalışmamızda, ilk 4 TR silinmiş, 6mm genişliğinde Gaussian filtre kullanılmıştır. Çalışmanın ön işleme adımlarının hepsi MATLAB tabanlı bir program olan SPM8 ile gerçekleştirilmiştir [27].

2.4. Analizler

Analizler MATLAB tabanlı başka bir program olan CONN (Connectivity Toolbox) ile gerçekleştirilmiştir [28]. Çalışmadaki veriler 0.01 Hz-0.1 Hz bandında, band geçiren filtre ile filtrelenmiştir. Hareket verileri yardımcı değişken olarak analizlerde kullanılmıştır.

2.4.1 ROI –ROI Analiz

ROI (Interest of Region)'den ROI'ye analiz tohum olarak alınan ROI'lerin diğer ROI'ler ile yaptığı korelasyonları bularak buradan bağlantısallık durumunu ve gücünü hesaplayan bir analiz yöntemidir. ROI-ROI analiz hem dinlenme durumunda hem de görev tabanlı fMRG çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

RRC (ROI'den ROI'ye korelasyon) matrisleri her ikili ROI için fonksiyonel bağlantısallık seviyelerini ifade eder. RRC, iki ROI BOLD zaman serileri (ROI içindeki tüm vokselleri ortalayarak hesaplanır) arasındaki iki değişkenli Fisher dönüşümü ile tanımlanır.

$$r(i, j) = \frac{\sum_t R_i(t)R_j(t)}{\sqrt{\sum_t R_i^2(t) \sum_t R_j^2(t)}} \quad (1)$$

$$Z(i, j) = \tanh^{-1}r(i, j) \quad (1.1)$$

Yukarıdaki formülde $R_i(t)$ i. ROI'deki BOLD zaman serilerini ifade eder. $r(i, j)$ ise i.ROI ile j.ROI arasındaki Z korelasyon katsayısıdır. $Z(i, j)$ ise fisher dönüşümü uygulanmış korelasyon katsayısıdır[29].

Bu bulgular CONN araç kutusu ile gerçekleştirilen iki örneklem t-test ile sonuçları anlamlı olarak kabul edebilecek eşiklere göre değerlendirilmiştir. Bu eşikler doğrulanmamış $p < 0.001$ ve FDR

(False Discovery Rate) ile doğrulanmış $p < 0.05$ olarak kabul edilmiş olup istatistiki anlamlı sonuçlar sunulmuştur.

3. BULGULAR

Çalışmamızda anlamlı fark göstermiş korelasyon bölgeleri aşağıdaki Tablo 2 ve Tablo 3 ile gösterilmiştir ($pFDR < 0.05$). Bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırmasındaki artan korelasyonlar ve azalan korelasyonlar iki başlıkta verilmiştir.

3.1. Bipolar Grup > Sağlıklı Grup

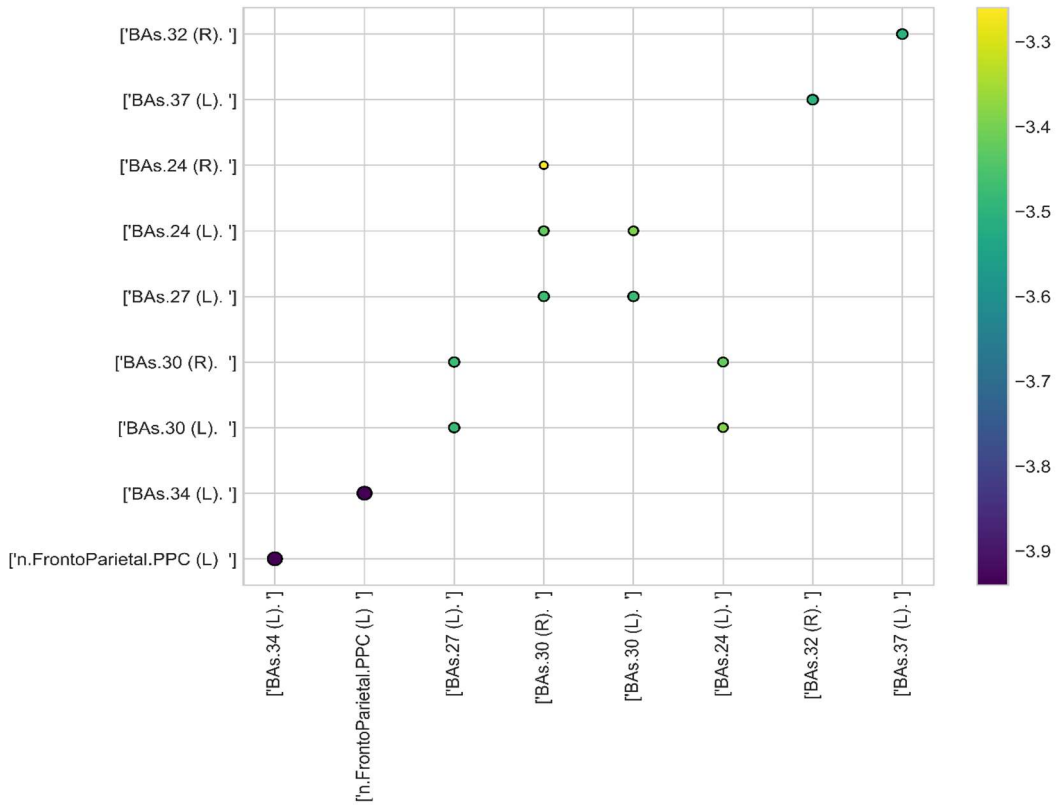
Takip eden Tablo 2 'de sağlıklı grup ile bipolar grup arasındaki karşılaştırmanın sonuçları listelenmiştir. Bu tabloda gösterilen sonuçlar bipolar bozukluk hastalarının sağlıklı kontrol grubuna göre artan korelasyon gösterdiği ROI bağlantılarını özetlemektedir.

Tablo 2: Sağlıklı grup-Bipolar grup t-test negatif sonuçları ($p-FDR < 0.05$)

Seed ROI	Associated ROI	sta	p-Uncorrected	FDR-Corrected
BAs.34 (L).	n.FrontoParietal.PPC (L)	3.94	0.0001	0.0104
n.FrontoParietal.PPC(L)	BAs.34 (L).	3.94	0.0001	0.0104
BAs.27 (L).	BAs.30 (L).	3.48	0.0004	0.0253
BAs.27 (L).	BAs.30 (R).	3.47	0.0004	0.0253
BAs.30 (R).	BAs.27 (L).	3.47	0.0004	0.0300
BAs.30 (R).	BAs.24 (L).	3.42	0.0005	0.0300
BAs.30 (L).	BAs.27 (L).	3.48	0.0004	0.0335
BAs.24 (L).	BAs.30 (R).	3.42	0.0005	0.0335
BAs.24 (L).	BAs.30 (L).	3.39	0.0005	0.0335
BAs.30 (L).	BAs.24 (L).	3.39	0.0005	0.0335
BAs.30 (R).	BAs.24 (R).	3.26	0.0008	0.0340
BAs.32 (R).	BAs.37 (L).	3.50	0.0004	0.0462
BAs.37 (L).	BAs.32 (R).	3.50	0.0004	0.0462

Ortaya çıkan tüm bu bulgular ışığında bipolar bozukluk hastası kişilerde, görsel obje tanıma, objeler arası farkın ve ortama yeni gelmiş objelerin incelenmesiyle alakalı beyin bölgelerinin birbirleriyle sağlıklı kişilere göre daha yüksek bağlantısallık gösterdiği ortaya koyulan ilk bulgu olarak kabul edilebilir.

Bipolar bozukluk hastaları sağlıklı kontrol grubuna oranla Piriform korteks- cingulate korteks bağlantısında artan korelasyon göstermiş olup kokusal uyarılarla ödül merkezi ve onun çalışma sistematığının bağlantılı olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle, bipolar bozukluk hastası kişilerin kokusal uyarılarla, his ve algı ve dolayısıyla aksiyon noktasında daha yoğun bir uyarılma gösterdiği ortaya konmuştur. Bundan dolayı, bipolar bozukluk hastalığına sahip kişilerin çevrelerindeki kokularla alakalı yaşadığı deneyimler sağlıklı insanlara göre daha yoğun olarak ifade edilebilir.



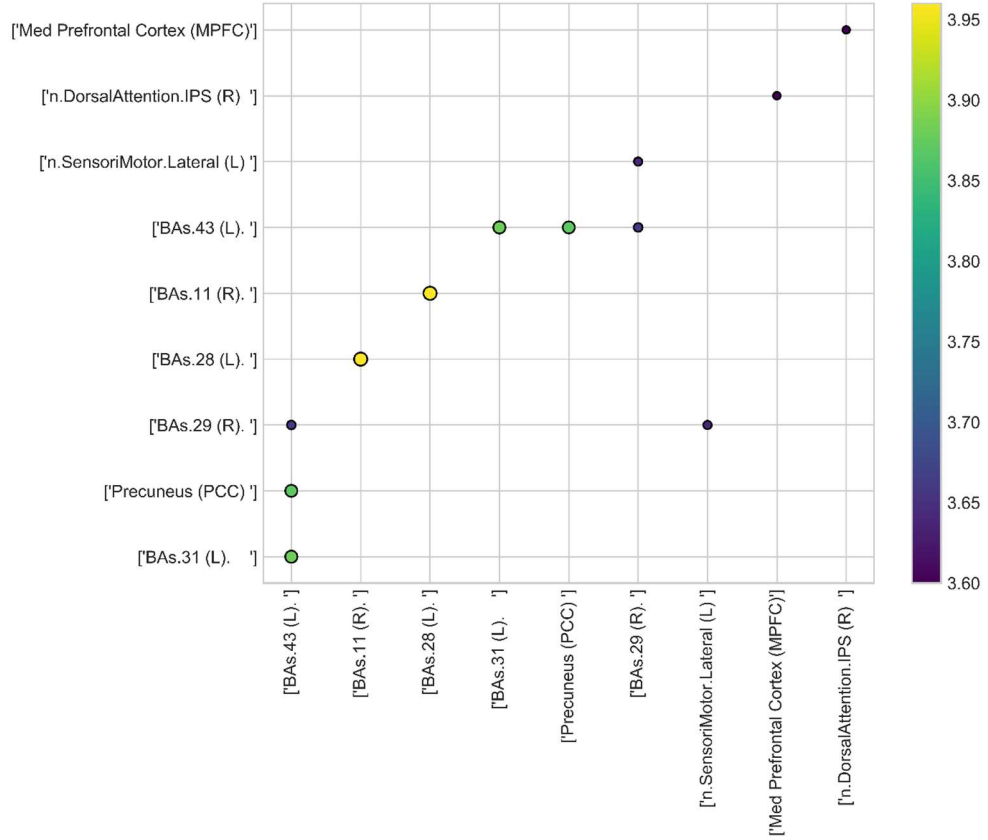
Şekil 3: Sağlıklı grup-Bipolar grup t-test negatif sonuçları (p-FDR<0.05)

3.2. Sağlıklı Grup > Bipolar Grup

Takip eden Tablo 3 'de sağlıklı grup ile bipolar grup arasındaki karşılaştırmaların sonuçları listelenmiştir. Bu tabloda gösterilen sonuçlar sağlıklı kontrol grubunun, bipolar bozukluk hastalık grubuna göre artan korelasyon gösterdiği ROI bağlantılarını özetlemektedir.

Tablo 3:Sağlıklı grup-Bipolar grup t-test pozitif sonuçları (p-FDR<0.05)

Seed ROI	Associated ROI	sta	p- Uncorrected	FDR- Corrected
BA.s.43 (L).	BA.s.31 (L).	3.88	0.0001	0.0067
BA.s.43 (L).	Precuneus (PCC)	3.87	0.0001	0.0067
BA.s.43 (L).	BA.s.29 (R).	3.66	0.0002	0.0092
BA.s.11 (R).	BA.s.28 (L).	3.96	0.0001	0.0098
BA.s.28 (L).	BA.s.11 (R).	3.96	0.0001	0.0098
BA.s.31 (L).	BA.s.43 (L).	3.88	0.0001	0.0126
Precuneus (PCC)	BA.s.43 (L).	3.87	0.0001	0.0134
BA.s.29 (R).	BA.s.43 (L).	3.66	0.0002	0.0146
BA.s.29 (R).	n.SensoriMotor.Lateral (L)	3.64	0.0002	0.0146
n.SensoriMotor.Lateral (L)	BA.s.29 (R).	3.64	0.0002	0.0292
Med Prefrontal Cortex	n.DorsalAttention.IPS (R)	3.60	0.0003	0.0332
n.DorsalAttention.IPS (R)	Med Prefrontal Cortex	3.60	0.0003	0.0332



Şekil 4:Sağlıklı grup-Bipolar grup t-test pozitif sonuçları (p-FDR<0.05)

BA 43 ile BA31 bölgeleri arasında gözükten istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon sonucuna göre sağlıklı kişilerin ödül merkezi, tatma duyusuyla, bipolar bozukluk hastalarına göre daha yüksek aktivasyonu göstermiştir

BA 29 ile BA 43 brodmann bölgelerinin sağlıklı kontrol grubunda bipolar bozukluk hastalarına göre daha yüksek çıkması tat almadan sorumlu lezzet korteksi bölümüyle birlikte hayal kurma , geleceği düşünme gibi fonksiyonlardan sorumlu granüler retrosplenial korteks bölümünün pozitif korelasyon göstermiş olması sadece tat ile yakından alakalı kelimeleri düşünerek artan birincil lezzet korteks aktivasyonu iddiasına destek olarak gösterilebilir.

BA28 ve BA11 beyin bölgelerinin sağlıklı kontrol grubunda yapmış olduğu pozitif korelasyonların bipolar bozukluk grubuna göre daha yüksek olması obje tanıma veya uzaysal çözümlenme gibi durumlarda sağlıklı kişilerin ödül merkezinin daha çok uyarıldığını göstermektedir. Çünkü, yukarıda da geçtiği üzere orbifrontal korteks pozitif anlamda sadece ödül parametrelerine uyan aksiyonlarla manipule edilebilmektedir. Orbifrontal korteks ödül merkezi olduğundan objelerin değişimini veya ortamın uzaysal pozisyonlamasını çözmenin sağlıklı bireyler için bipolar bozukluk hastalarına oranla daha hoş bir durum olarak kabul edildiği iddiasını ortaya çıkarmaktadır.

4. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Yapılan çalışmayla bipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grubu arasındaki anlamlı farklar bulunmuştur. Bipolar bozukluk hastası grubun koku korteksi ile ödül merkezi korelasyonunun sağlıklı gruba göre yüksek olması, kokunun bipolar bozukluk hastası bireyler için çağrışım yapabileceği gibi motivasyonu da arttırabileceğinin kanıtıdır. Aynı şekilde, tat almanın sağlıklı kişilerde bipolar gruba göre yüksek olması, tat almanın ya da yemek yemenin sağlıklı kişileri daha mutlu edebileceği ya da motivasyonunu arttırabileceği düşüncesine varmak mümkündür. Ayrıca geleceği kaygısı, mantıklı düşünme ve hayal kurabilme gibi yetilerde sağlıklı kişilerin bipolar kişilere göre gösterdiği yüksek korelasyon literatüre paralel bulunmuştur.

Literatürdeki nöropsikolojik çalışmalarda en büyük farkları ventral prefrontal korteks, amigdala, hipokampus, anterior cingulate korteks, medial prefrontal korteks, posterior cingulate korteks, talamus ve parietal korteks bölgelerinde görüldüğü raporlanmıştır [30-33]. Çalışmamızdaki bulgularda ventral prefrontal korteks, cingulate korteks ve parietal korteks bölgelerinde farklar gözlemlenmiştir. Bu bölgelerin dışında özellikle piriform korteks ve lezzet korteksi bulguları literatüre bu çalışmanın sunduğu katkı olmuştur. Anticevic ve ark. BD grubunda sağlıklı kişilere göre artan mPFC – amigdala bağlantısı ve azalan dLPFC-amigdala bağlantısı raporlamışlardır [34]. Bu karşı, Anand ve ark. PACC-dorsomedial talamus ve PACC-amigdala arasında azalan bağlantı bulmuşlardır [36]. Chepenik ve ark. Bipolar bozukluk grubunda BA47,BA24,BA32 bölgelerinde artan korelasyon bulurken vPFC ile dorsofrontal ve parietal bölgelerle azalan korelasyon bulmuştur[35]. Öngür ve ark. sundukları çalışmada ise bipolar bozukluk grubu parietal kortekste sağlıklı gruba göre daha fazla korelasyon göstermiştir [33].

Lukasz Swiecicki ve ark. gerçekleştirdiği tat alma ile alakalı bipolar bozukluk, unipolar bozukluk ve sağlıklı kontrol grupları karşılaştırmasında aynı yoğunluktaki sukroz çözeltilerine bipolar bozukluk hastası grup endüyük tatmini gösterirken sağlıklı grup en yüksek tatmini göstermiştir[37]. Ti-Fei Yuan ve ark. yaptıkları çalışmada koku alma merkezleriyle depresif hastalıkların doğrudan ilişkisi olduğunu hatta tedavi amaçlı ilaçların da bu bölgeleri ve hipokampus bağlantılarını hedef alabileceğini raporlamışlardır [38]. E.Grapsa ve ark. tarafında gerçekleştirilen bir başka çalışmada koku alma merkezinin duyusal regülasyonda ve hafıza formasyonunda önemli görevlere sahip olduğu raporlanmıştır. Depresif hastaların koku alma deneyimlerinde değişiklik yaşadıklarını öne sürmüşlerdir [39].

Gerçekleştirilen bu çalışma bipolar bozukluğun sebep olduğu fonksiyonel bağlantısallık farklarının ortaya konulmasına önemli katkılar vermektedir. Gelecek çalışmalarda daha farklı analiz metotları kullanılarak, bu konu üzerindeki fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları devam etmeli ve dolayısıyla hastalığa bakış perspektifi geliştirilmelidir.

5. TEŞEKKÜR

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (BAP: FYL-2018-8277) tarafından desteklemiştir.

KAYNAKLAR

- [1] G.D. Iannetti, Richard G. Wise, BOLD functional MRI in disease and pharmacological studies: room for improvement?, *Magnetic Resonance Imaging*, Volume 25, Issue 6, 2007, Pages 978-988, doi:10.1016/j.mri.2007.03.018
- [2] Strakowski SM, Adler CM, Almeida J, Altshuler LL, Blumberg HP, Chang KD, DelBello MP, Frangou S, McIntosh A, Phillips ML, Sussman JE, Townsend JD “The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a consensus model”, *Bipolar Disorder*. 2012 Jun; 14(4):313-25., doi:10.1111/j.1399-5618.2012.01022.x
- [3] NIMH (<https://www.nimh.nih.gov/health/topics/bipolar-disorder/index.shtml>) Temmuz 2019 erişildi.
- [4] American Psychiatric Association..Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). American Psychiatric Publishing, Washington, DC:2013.
- [5] DSM-5 a Year Later: Clinicians Speak Up Bret S. Stetka, MD; Nassir Ghaemi, MD, MPH August 19, 2014,(<https://www.medscape.com/features/slideshow/dsm5#9>), Temmuz 2019
- [6] Abdullah Baş, "Bipolar Bozukluk Hastalığının Fonksiyonel MR Görüntüleri İle Analizi ", Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Ens., Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı, Yüksek lisans tezi, Ağustos, 2019
- [7] Phillips ML, Swartz HA, A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *American J Psychiatry*. 2014 Aug; 171(8):829-43., doi:10.1176/appi.ajp.2014.13081008
- [8] Phillips ML, Vieta E,. Identifying functional neuroimaging biomarkers of bipolar disorder: toward DSM-V. *Schizophr Bulletin*. 2007 Jul; 33(4):893-904, doi:10.1093/schbul/sbm060
- [9] Du Y, Pearlson GD, Liu J, et al. A group ICA based framework for evaluating resting fMRI markers when disease categories are unclear: application to schizophrenia, bipolar, and schizoaffective disorders. *Neuroimage*. 2015;122:272–80, doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.07.054
- [10] Khadka S, Meda SA, Stevens MC, et al. Is aberrant functional connectivity a psychosis endophenotype? A resting state functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*. 2013;74:458–66., doi:10.1016/j.biopsych.2013.04.024
- [11] Brady RO, Masters GA, Mathew IT, et al. State dependent corticoamygdala circuit dysfunction in bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2016;201:79–87, doi: 10.1016/j.jad.2016.04.052
- [12] Favre P, Baciú M, Pichat C, et al. fMRI evidence for abnormal resting-state functional connectivity in euthymic bipolar patients. *J Affect Disord*. 2014;165:182–9, doi: 10.1016/j.jad.2014.04.054
- [13] Biswal, B., Zerrin Yetkin, F., Haughton, V. M., and Hyde, J. S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magn. Reson. Med*. 34, 1995, 537–541, doi: 10.1002/mrm.1910340409
- [14] Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., and Menon, V Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 100, 2003, 253–258., doi:10.1073/pnas.0135058100
- [15] Hyvärinen, A., and Oja, E. Independent component analysis: algorithms and applications. *Neural Network*, 2000, 13, 411–430. doi: 10.1016/S0893-6080(00)00026-5
- [16] Calhoun, V. D., Adali, T., Pearlson, G. D., and Pekar, J. J. (2001). A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp*. 14, 140–151. doi: 10.1002/hbm.1048
- [17] Damoiseaux, J. S., Rombouts, S., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 103, 13848–13853. doi: 10.1073/pnas.0601417103

- [18] Burr, G., Contextualizing critical care family needs through triangulation, *Intensive and Critical Care Nursing*, 14: 161–169, 1998., doi:10.1016/S0964-3397(98)80473-4
- [19] Norman, K. A., Polyn, S. M., Detre, G. J., and Haxby, J. V. (2006). Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.)* 10, 424–430., doi:10.1016/j.tics.2006.07.005
- [20] Zhu, F., Kapitan, J., Tranter, G. E., Pudney, P. D. A., Isaacs, N. W., Hecht, L., et al. (2008). Residual structure in disordered peptides and unfolded proteins from multivariate analysis and ab initio simulation of Raman optical activity data. *Proteins* 70, 823–833. doi: 10.1002/prot.21593
- [21] Zhou, Y., Shu, N., Liu, Y., Song, M., Hao, Y., Liu, H., et al. (2008). Altered resting-state functional connectivity and anatomical connectivity of hippocampus in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 100, 120–132. doi: 10.1016/j.schres.2007.11.039
- [22] Achard, S., Salvador, R., Whitcher, B., Suckling, J., and Bullmore, E. D. (2006). A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *J. Neurosci.* 26, 63–72. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006
- [23] Buckner, R. L., Sepulcre, J., Talukdar, T., Krienen, F. M., Liu, H., Hedden, T., et al. (2009). Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity: mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer’s disease. *J. Neurosci.* 29, 1860–1873. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5062-08.2009
- [24] Erhardt, E. B., Allen, E. A., Damaraju, E., and Calhoun, V. D. (2011). On network derivation, classification, and visualization: a response to Habeck and Moeller. *Brain Connect.* 1, 105–110. doi: 10.1089/brain.2011.0022
- [25] Lohmann, G., Margulies, D. S., Horstmann, A., Pleger, B., Lepsien, J., Goldhahn, D., et al. (2010). Eigenvector centrality mapping for analyzing connectivity patterns in fMRI data of the human brain. *PLoS ONE* 5:e10232. doi: 10.1371/journal.pone.0010232
- [26] R.A. Poldrack, E. Congdon, W. Triplett, K.J. Gorgolewski, K.H. Karlsgodt, J.A. Mumford, F.W. Sabb, N.B. Freimer, E.D. London, T.D. Cannon & R.M. Bilder A phenome-wide examination of neural and cognitive function, 2016, Scientific Data, doi: 10.1038/sdata.2016.110
- [27] Statistical Parametric Mapping. (1994). London, UK: Wellcome Trust Center for Neuroimaging. Retrieved September 5, 2016, from <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8>
- [28] Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, A. Conn: A functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connectivity* 2012,(3) 125-141. doi: 10.1089/brain.2012.0073.
- [29] Martijn P. van den Heuvel, Hilleke E. Hulshoff Pol, Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity, *European Neuropsychopharmacology*, Volume 20, Issue 8, 2010, Pages 519-534, doi: 10.1016/j.euroneuro.2010.03.008
- [30] S. Frangou, J. Kington, V. Raymont, S.S. Shergill, Examining ventral and dorsal prefrontal function in bipolar disorder: a functional magnetic resonance imaging study, *European Psychiatry: Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23 (2008), pp. 300-308, doi: 10.1016/j.eurpsy.2007.05.002
- [31] O. Gruber, H. Tost, I. Henseler, C. Schmael, H. Scherk, G. Ende, M. Ruf, P. Falkai, M. Rietschel, Pathological amygdala activation during working memory performance: evidence for a pathophysiological trait marker in bipolar affective disorder, *Human Brain Mapping*, 31 (2010), pp. 115-125, doi:10.1002/hbm.20849
- [32] X.J. Chai, S. Whitfield-Gabrieli, A.K. Shinn, J.D.E. Gabrieli, A. Nieto Castañón, J.M. McCarthy, B.M. Cohen, D. Ongür, Abnormal medial prefrontal cortex resting-state connectivity in bipolar disorder and schizophrenia, *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the*

- American College of Neuropsychopharmacology, 36 (2011), pp. 2009-2017,doi: 10.1038/npp.2011.88
- [33] D. Ongür, M. Lundy, I. Greenhouse, A.K. Shinn, V. Menon, B.M. Cohen, P.F. Renshaw, Default mode network abnormalities in bipolar disorder and schizophrenia, *Psychiatry Research*, 183 (2010), pp. 59-68,doi: 10.1016/j.psychresns.2010.04.008
- [34] A. Anticevic, M.S. Brumbaugh, A.M. Winkler, L.E. Lombardo, J. Barrett, P.R. Corlett, H. Kober, J. Gruber, G. Repovs, M.W. Cole, J.H. Krystal, G.D. Pearlson, D.C. Glahn, Global prefrontal and fronto-amygdala dysconnectivity in bipolar I disorder with psychosis history, *Biological Psychiatry* (2012), pp. 1-9,doi: 10.1016/j.biopsych.2012.07.031
- [35] A. Anand, Y. Li, Y. Wang, M.J. Lowe, M. Dzemidzic, Resting state corticolimbic connectivity abnormalities in unmedicated bipolar disorder and unipolar depression, *Psychiatry Research*, 171 (2009), pp. 189-198,doi: 10.1016/j.psychresns.2008.03.012
- [36] L.G. Chepenik, M. Raffo, M. Hampson, C. Lacadie, F. Wang, M.M. Jones, B. Pittman, P. Skudlarski, H.P. Blumberg, Functional connectivity between ventral prefrontal cortex and amygdala at low frequency in the resting state in bipolar disorder, *Psychiatry Research*, 182 (2010), pp. 207-210,doi: 10.1016/j.psychresns.2010.04.002
- [37] Lukasz Swiecicki, Pawel Zatorski, Dorota Bzinkowska, Halina Sienkiewicz-Jarosz, Janusz Szyndler, Anna Scinska, Gustatory and olfactory function in patients with unipolar and bipolar depression, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 33, Issue 5, 2009, Pages 827-834,doi: 10.1016/j.pnpbp.2009.03.030
- [38] Ti-Fei Yuan, Burton M. Slotnick, Roles of olfactory system dysfunction in depression, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Volume 54, 2014, Pages 26-30,doi: 10.1016/j.pnpbp.2014.05.013
- [39] E. Grapsa, E. Samouilidou, K. Pandelias, C. Pipili, N. Papaioannou, T. Mpakirzi, et al. Correlation of depressive symptoms and olfactory dysfunction in patients on hemodialysis, *Hippokratia*, 14 (2010), pp. 189-192,doi: 10.1093/chemse/bjw061