

Çocuk Psikiyatrisinde İlaçlı Tedavi Etkilerinin Grafikselleştirilmesi Ağı İndisleri Cinsinden Sayısallaştırılması

Serap Aydın¹, Fatih H Çetin², Merve Uytun³, Zehra Babadağı⁴, Ahmet S Güven⁵

¹drserapaydin@hotmail.com, serap.aydin@hacettepe.edu.tr

19. Ulusal
Sinirbilim
Kongresi

¹Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyofizik, Sıhhiye, Ankara

²Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Konya

³Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara

⁴Kayseri Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Kayseri

⁵Necmettin Erbakan Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Ruh Sağlığı ve Hastalıkları, Konya



ÖZET

Bu çalışmada, dikkat eksikliği/hiper aktivite bozukluğu (DEHB) tanısı alan 18 pediatrik hastada, 1 ay süreyle özdeş talimatlarla aldıkları oral ilaç tedavisinin beyin fonksiyonları üzerindeki etkisi Çizge Kuramına dayalı EEG analizleri ile sayısal olarak araştırılmıştır. Nörofonsiyonel indikatörler olarak kabul edilen beyin ağı indisleri, tüm hastalardan tedavinin hemen öncesinde ve 1 aylık ilaç kullanımı sonrasında, gözler-açık dinlenme halinde toplanan 14-kanal EEG verilerine beyin bağlantısallık matrislerinin elde edilmesi için zaman ve frekans düzlemlerinde EEG senkronizasyon düzeyleri hesaplanmıştır. Sayısal olarak hesaplanan beyin ağı indisleri beyin fonksiyonel segregasyon, entegrasyon ve modülerlik özellikleri yansıtmaktadır. Sonuçlar, çocuk hastalarda DEHB tedavisinde Osmotik Salınım Oral Sistem-Metilfenidat (Osmotic Release Oral System-Methylphenidate) uygulamasının beyin kortikal bölgeleri arasındaki fonksiyonel bağlantısallığı arttırdığı ve kortikal iletişim ağının bağımsız alt kortikal bölgelerle belirlenme olasılığını ise azalttığını göstermektedir.

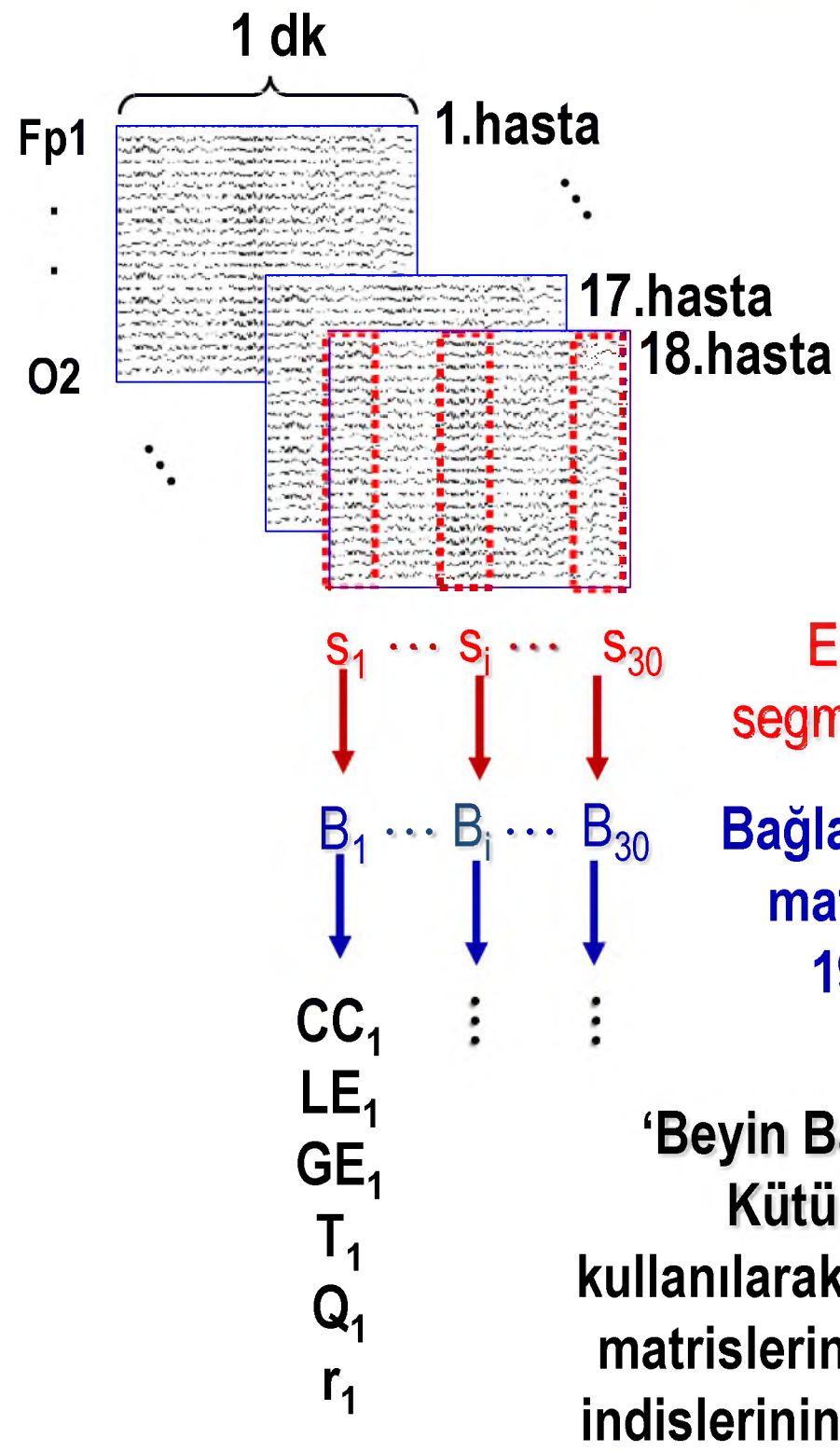
YÖNTEM

Bu çalışmaya katılan hastaların tümü erkek çocuklardır. Yaş ortalaması 8.72 olan 18 çocuk hastadan tedavi öncesinde ve 1 aylık ilaç tedavisinin sonrasında ölçülen EEG kayıtları, 2016-2017 yılları arasında, Kayseri Emel-Mehmet Tarman Çocuk Hastanesi'nde toplanmıştır. EEG verilerinin ve hastalara ait klinik tanı ölçütlerinin analizinden çalışmanın ikinci yazarı sorumludur.

Hastalara uygulanan klinik ölçek, Turgay DSM-IV Yıkıcı Davranış Bozuklukları Derecelendirme Ölçeğidir [1]. Bu ölçeğe göre; ortalama dikkat eksikliği ve hiperaktivite skorları, tedavi öncesinde sırasıyla 17.94 ve 16.83 iken, 1 aylık ilaç tedavisinin sonrasında sırasıyla 7.44 ve 6.11 olmuştur. Tanıda uygulanan diğer klinik ölçek ise; yarı yapılandırılmış bir görüşme aracı olan Okul Çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni için Şimdiki ve Yaşam Boyu Çizelgesi'nin (K-SADS-PL-T) Türkçe Versiyonudur [2,3]. Bu çalışmanın etik kurul onayı, ikinci yazar tarafından Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan, 15 Temmuz 2016'da 2016/422 onay numarası ile alınmıştır. Tüm hastaların tedavi öncesi ve 1 ay sonrası döneme ait EEG sinyallerinin analiz aralığı 1 dk, segment kısıtlılığı ise 2 sn'dir. 19-kanal yüzeyel EEG sinyallerinin toplanmasında, Nihon Kohden Model (1200K, Tokyo, Japan) ölçüm sistemi kullanılmıştır. Elektrotlar 10-20 uluslararası elektrot yerleştirme sistemine uygun olarak saçlı deriye yerleştirilmiştir.

Hemisferik bağlantısallık matrisleri, tüm kanalları eş-zamanlı ve 2 sn süreli her kısa segmenti için, dört farklı yaklaşımla elde edilmiştir: 1) Pearson Korelasyon (iki elektrot arasındaki doğrusal bağıllığı ölçen istatistiksel bir yaklaşımdır, veri dağılımının normal olduğu varsayılır) 2) Spearman Korelasyon (iki elektrot arasındaki doğrusal bağıllığı ölçen istatistiksel bir yaklaşımdır, veri dağılımı normal olmadığında uygulanır) 3) Faz Kitleme Değeri (iki elektrot arasındaki doğrusal olmayan bağıl davranışı anlık faz farkına bağlı hesaplayan bir yaklaşımdır) 4) Faz Uzantı İndisi (iki elektrot arasındaki doğrusal olmayan bağıl davranışı faz düzleminde ölçen bir yaklaşımdır, EEG ölçümündeki olası hacim iletim etkilerini elimine ettiği varsayılır).

EEG ölçüm elektrot sayısına bağlı olarak 16x16 boyutundaki hemisferik bağlantısallık matrislerinden Çizge Kuramına dayalı ağı inşilerinin hesaplanması için, 'Beyin Bağlantısallık Kütüphanesi (Brain Connectivity Toolbox)' kullanılmıştır. Elde edilen beyin ağı indisleri; global etkililik (global efficiency), kümeleme katsayısı (clustering coefficients), modülerite (modularity), çeşitlilik (assortativity) ve geçişlilik (transitivity) indisleridir. Tüm hesaplamalar lisanslı MATLAB2019Ra yazılım uygulamasında tamamlanmıştır. İki grup (tedavi öncesi ve sonrası) arasındaki istatistiksel farklılıkların belirlenmesinde adım-adım lojistik regresyon modelleme kullanılmıştır. Altı farklı beyin ağı indisinin öz-nitelik olarak tanımlandığı sınıflandırma adımlarında ise Destek Vektör makineleri, iki farklı çekirdeğe (kernels) göre uygulanmıştır.



Ağı İndislerinin Yansıttığı Karmaşık Ağ Özellikleri

Ayrışma (segregasyon): Bu özellik, bir karmaşık ağın kümeleri veya modülleri olduğu varsayılan ve fonksiyonel olarak birbirine bağlı çalışan bölgelerin varlığını ölçer. Bu özelliği sayısal olarak gösteren indisler; Kümeleme Katsayıları (clustering coefficients, CC) ve geçişlilik (transitivity, T) indisleridir. Bu indisler; düğümlerin (EEG elektrot lokasyonları), aynı zamanda farklı katmanlarda birbirine komşu olan düğümler boyunca yerel üçgenler (iki elektrot arası bağıllığı simgeleyen kenarlar) oluşturma eğilimini tanımlar.

Çeşitlilik (Assortativity, r): Bu özellik ağ topolojisinde mevcut olan derece-derece korelasyonlarının kapsamı anlamına gelen ağ esnekliğini yani rezilyansı anlatmaktadır. r indisinin değeri,

Verimlilik/Entegrasyon (GE): Küresel Verimlilik (GE), bir grafiğin bağlantısı kesilmiş düğümlerin sayısına bağlıdır. Ortaya çıkan GE, öncelikle kısa yollardan etkilenirken, LE, yerel bir alt grafik içindeki yakın komşular arasındaki bilgi akışının ortalama verimliliğidir.

Modülerlik: ağın, alt ağlar olarak nispeten bağımsız modüllere ayrılma eğiliminin derecesi anlamına gelir. Q, bir ağın işlevsel alt uzmanlaşmayı destekleme kapasitesini yansıtır.

Sonuçlar ve Yorumlar

İstatistiksel olarak çocuk hastaların ilaçlı tedavi öncesi ve sonrasına ait EEG ölçümlerinden elde edilen ve beyin segregasyon, entegrasyon ve modülerlik özelliklerini ölçen altı farklı indisinin her birisi için iki durum arasındaki farklılıklar tek-yön Anova testi ve ikili çoklu karşılaştırma testi kullanılarak incelenmiştir. Tabloda verildiği üzere tüm indisler her iki testin sonucuna göre tedavi sonrasında beyin fonksiyonlarının değiştiği analmine gelen önemli ve anlamlı istatistiksel fark üretmiştir.

Her bir ağı indisi için tedavi sonrasında önemli istatistiksel farklılık elde edilmesi, DEHB tedavisinde 1 ay süreyle Oral Sistem-Metilfenidat kullanımının beyin fonksiyonlarını çok yönlü değiştirebildiğini göstermektedir. Sonuçlara göre; tedavi izleme ve değerlendirme aracı olarak beyin ağı indislerinin sayısal indikatör kabul edilmesi elverişlidir denilebilir.

| | tek-yön Anova | | | | ikili çoklu karşılaştırma | | p-değeri |
|----|-----------------|------------------|--------|----------|--------------------------------|--------------------------------|----------|
| | kareler-toplamı | ortalama-kareler | F | p-değeri | 95% güven aralığında alt limit | 95% güven aralığında üst limit | |
| T | 0.9066 | 0.9066 | 211.03 | 8.4e-44 | -0.0657 | -0.0579 | 0.1e-9 |
| CC | 0.0911 | 0.0911 | 37.44 | 1.3e-09 | -0.0242 | -0.0183 | 0.1e-9 |
| r | 8.6883 | 8.6882 | 138.62 | 3.4e-30 | -0.2092 | -0.1495 | 0.1e-10 |
| GE | 0.1224 | 0.1224 | 42.63 | 1.01e-10 | 0.0149 | 0.0212 | 0.1e-10 |
| Q | 0.0965 | 0.0965 | 18.56 | 1.7e-05 | 0.0103 | 0.0189 | 0.1e-5 |

Kaynaklar

- [1] Turgay, A. (1994) Disruptive behavior disorders child and adolescent screening and rating scales for children, adolescents, parents and teachers. West Bloomfield (Michigan): *Integrative Therapy Institute Publication*
- [2] Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., vd. (1997) Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version: initial reliability and validity data. *J. of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 36(7):980-8.
- [3] Gokler B. (2004) Reliability and validity of schedule for affective disorders and Schizophrenia for school age children-present and lifetime version-Turkish version *Turk J Child Adolesc Mental Health*. 11:109-110