



# Beyin Bağlantısallığı ve Network Sinirbilimi

## Brain Connectivity and Network Neuroscience

Muhammed Yakup ALTUĞ<sup>1</sup>, Şiyar BAHADIR<sup>1</sup>, Ayşe Gül ÖZER<sup>1</sup>, Taghi KHANİYEV<sup>2,3,4</sup>, Şahin HANALIOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Bilkent Üniversitesi Mühendislik Fakültesi, Endüstri Mühendisliği Bölümü, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Bilkent Üniversitesi Aysel Sabuncu Beyin Araştırmaları Merkezi, Ankara, Türkiye

<sup>4</sup>Bilkent Üniversitesi, Ulusal Manyetik Rezonans Araştırma Merkezi (UMRAM), Ankara, Türkiye

**Yazışma adresi:** Şahin HANALIOĞLU ✉ hanalioglu@hacettepe.edu.tr; sahinhanalioglu@gmail.com

### ÖZ

Son yıllarda insan beyninin yapısal ve işlevsel bağlantılarını veya bir diğer ifadeyle beyin bağlantısallığını inceleyen sinirbilim çalışmaları, network (ağ) sinirbilimi adı altında yeni bir bilim dalının doğmasına neden olmuştur. Bu yeni yaklaşımın temelinde beyin bağlantılarının ve bağlantısallık haritasının nöroradyolojik yöntemler ile elde edilmesi ve görüntülerin çeşitli bilgisayar yazılımları ile işlenerek analiz edilmesi yatmaktadır. Bu çalışma alanı beynin çalışma prensiplerini ve mekanizmalarını aydınlatmakta büyük önem taşıdığı gibi nöropsikiyatrik hastalıkların patofizyolojinin anlaşılmasında, nöroşirürjikal girişim ve stratejilerin geliştirilmesinde, hastaların klinik sonuçlarının ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesinde önemli katkılar sağlayabilme potansiyeline sahiptir. Gelecekte bu yeni alana dair çalışmaların artarak gelişmesi ve nöroşirürji alanında da rutin uygulamaların bir parçası olması beklenmektedir.

**ANAHTAR SÖZCÜKLER:** Beyin ağları, Difüzyon tensör görüntüleme, Konnektom, Nörogörüntüleme, Manyetik rezonans görüntüleme, Traktografi

### ABSTRACT

In recent years, neuroscience studies of structural and functional connections of the human brain or brain connectivity have led to the birth of a new discipline called network neuroscience. The basis of this new approach is to obtain the brain connections and connectivity maps through neuroradiological methods and to process and analyze the imaging data with various computational tools. While this field of study is of great importance in illuminating the working principles and mechanisms of the brain, it also has the potential to contribute to the understanding of pathophysiology underlying neuropsychiatric disorders, the development of neurosurgical intervention and strategies, and the improvement of clinical outcomes and quality of life of the patients. In the near future, it is expected that the studies on this new field will increase exponentially and become a part of routine neurosurgical practice.

**KEYWORDS:** Brain networks, Neuroimaging, Diffusion tensor imaging, Connectome, Magnetic resonance imaging, Tractography

### ■ GİRİŞ

Son yıllarda karmaşıklık içeren sistemlerin incelenmesi ve aydınlatılmasını amaçlayan ağ (network) biliminin kullanım alanları giderek yaygınlaşmaktadır. Matematiksel

bağlantısallık ve network tabanlı çalışmaların, sosyal bilimler, ekonomi, kimya gibi çeşitli alanlarda kullanım sıklığı artmakta olup, aynı zamanda bu çalışmalar biyoloji ve tıpta da yeni ve verimli bir çalışma alanı olarak gündeme gelmektedir. Özellikle nörolojik bilimlerde beynin bağlantısallık haritasının ortaya

konulması, sinir sisteminin çalışma prensipleri ve mekanizmalarının aydınlatılması bağlamında akademik çalışmaların alanı olmakla birlikte nörolojik hastalıkların tanı ve tedavi pratiklerine yeni yaklaşımlar getirilmesinde başvurulan yöntemler hâlini almaktadır. Nöroşirürji pratiğinde gerek beyin tümörü, gerekse travmatik beyin hasarı ve diğer patolojilerin tanı, tedavi ve takibinde son yıllarda kullanım sıklığı artan yeni nörogörüntüleme yöntemleri, beraberinde network çalışmalarının kullanımını da artırmıştır. Beyinde bulunan nöral bağlantılarla birlikte makroskopik ölçekteki beyaz cevher trakt ve liflerinin fonksiyonel ve yapısal bağlantılarının matematiksel analizi, hastalıkların nörolojik temellerinin anlaşılmasına, klinik sonuçların iyileştirilmesine yönelik girişimlere yardımcı olmaktadır.

Network sistemleri ve bağlantısallık analizleri, çoklu unsurlardan oluşan karmaşık sistemlere bütüncül bakış sağlaması açısından bilimsel çalışmanın yeni bir alanı olarak son yıllarda dikkati çekmektedir. Hem çok sayıda bağlantısal birim içermesi, hem de bu birimlerin işlevsel ve tıbbi karşılıklarının olması nedeniyle beyin ve sinir bilimlerinde network analizi kullanışlı bir yöntem olarak dikkat çekmektedir. Son yıllarda gelişen fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG), difüzyon ağırlıklı görüntüleme (DAG), difüzyon tensör görüntüleme (DTG) gibi nöroradyoloji yöntemleri beyin bağlantısal haritasının çıkarılmasında sıklıkla kullanılan yöntemler arasındadır (1,41). Aynı zamanda nöroşirürji pratiğinde de başvurulan bu yöntemler, hastaların tanı sürecinden itibaren preoperatif takiplerinde, ameliyat stratejilerinin planlanmasında, erken ve geç postoperatif takiplerinde sıklıkla kullanılmaktadırlar (23). Görüntüleme yöntemleri ile elde edilen bağlantı yolları, çeşitli yazılım programlarının (DSI Studio, Mrtrix, MITK Diffusion gibi) hesaplamalı analizleri kullanılarak matematiksel formüllere ve bağlantısallık matrislerine dönüştürülür. Bu analizler, bağlantıların uzaysal ağırlıklarının ve yoğunluklarının bulunduğu bölgelere göre ortaya konulur ve istatistiksel verilere dönüştürülür. Bağlantıların yoğunluklarının bulunduğu modüller ve diğer modüllerle kurduğu ara bağlantıların tespiti, ağ matrisinin temel prensibini oluşturur (31).

Beyin bağlantıları temel olarak işlevsel ve yapısal bağlantılar şeklinde iki ana başlık altında incelenir. İşlevsel bağlantılar için genellikle fonksiyonel MR görüntüleme kullanılmakta olup yapısal bağlantıların görüntülenmesi ise çoğunlukla DTG ile sağlanır (39). Her iki yöntem de giderek artan oranlarda beyin cerrahisi hastalarında preoperatif dönemde tanı ve cerrahi planlama, postoperatif dönemde ise takip ve tedaviye yanıt değerlendirmesi amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır. Bu derlemede de beyin yapısal bağlantılarının görüntülenmesi ve matematiksel analizi ön plana çıkarılmış, bu nedenle fonksiyonel MR görüntülemeyen kısaca bahsedilerek, daha çok difüzyon traktografisi temelli çalışmalar üzerinde durulacaktır.

## ■ İŞLEVSEL ve YAPISAL BEYİN GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

### Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

Beyin dokusunun ilgili bölgelerinin oksihemoglobin / deoksihemoglobin gradientinin ve deoksihemoglobinin paramanyetik özelliğinin ortaya çıkardığı sinyal yanıtı prensibine göre çalışan

fMRG, hastaların dinlenme hâlinde (resting-state) veya yönlendirilerek belirli işlevleri (okuma, nesne tanıma, belirli yönde sayı sayma vs.) yerine getirdiği esnada (task-based) alınan MR görüntülerinin yorumlanması esasına dayanan invazif olmayan ve kontrast madde enjeksiyonu gerektirmeyen bir görüntüleme yöntemidir (28). Bu yöntemde yerine getirilen işlev ile aktive edilen beyin bölgeleri işaretlenerek belirlenmiş işlevlerin ilişki içinde olduğu beyin aktivasyon bölgeleri tespit edilir ve bu yolla beyin işlevsel haritası ortaya konulmaya çalışılır (24). Bu süreç içerisinde ortaya çıkan manyetik sinyal değişikliğinin inhibitör ve/veya eksitator presinaptik uyarım nedeniyle gerçekleştiği tahmin edilmekle birlikte (28) bu sinyal nöral aktivitenin doğrudan bir göstergesi olarak kabul edilmez, çünkü serebral bölgedeki kanlanmanın oksijen içeriğindeki değişikliklere bağlıdır (9,24). Nöral aktivite sonucu oksihemoglobin ile deoksihemoglobin arasındaki gradientin dokuda orantılı olduğu manyetik özellikler ortaya çıkarılır ve bu aktivasyonu gösteren beyin bölgeleri işaretlenerek belirli fonksiyonlarla ilişkilendirilebilir.

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, nöroşirürji pratiğinde de kullanımı gittikçe yaygınlaşan bir yöntemdir. Özellikle nöroonkoloji vakalarında rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde bu yöntem başvurulmaktadır. Ayrıca lisan ile ilgili alanların ortaya konulması ve hemisfer dominansının belirlenmesi, ayrıca ameliyat ile ilgili nörolojik-fonksiyonel risklerin belirlenmesi ve hasta ile hasta yakınlarının bilgilendirilmesinde aydınlatıcı rol oynar (36). Bununla birlikte fonksiyonel MR görüntülemenin kullanım yaygınlığı ile beklenen fayda arasında bir uyumsuzluk olduğunu vurgulayan, bu nedenle cerrahide fonksiyonel MR görüntülemenin preoperatif planlama aşamasındaki kullanımı konusunda standardize edici kılavuzların oluşturulmasını öneren çalışmalar mevcuttur (36). Bu nedenle birçok cerrah uyanık kraniotomi ile intraoperatif doğrudan elektriksel stimülasyon yoluyla fonksiyonel haritalamayı, fonksiyonel MR görüntülemeye üstün olduğunu düşünerek kullanmaktadır.

### Difüzyon Tensör Görüntüleme – Traktografi (DTG)

Beyaz cevherin miyelinli yollarının çalışılması anatomi laboratuvarlarında özellikle lif diseksiyonu yöntemiyle yapılır. Bu yolla beyin uzun traktusları, kısa traktusları ve komşu kortikal alanlar arasındaki U lifleri makroskopik düzeyde ortaya konulur. Ayrıca lif diseksiyonu yöntemi nöroşirürji pratiğinin geliştirilmesinde de güvenilir bir yöntem olarak dikkati çekmektedir (37). Beynin beyaz cevher bağlantısallığına olan ilgi, nörogörüntüleme teknolojilerindeki gelişmelerin beyin beyaz cevher tractuslarının görüntülenmesini -bir diğer ifadeyle sanal diseksiyonunu- ve analizini olanaklı hâle getirmesinden sonra artmaya başlamıştır. Difüzyon traktografi, beyaz cevher tractuslarının seyrinin ortaya konulması ve beyinde birbiriyle bağlantılı olan alanların tespitinde önemli bir araç hâline gelmiştir. Ayrıca bu yöntem, tractusların ve onların içerdiği liflerin anatomik özelliklerinin, uzunluklarının, yoğunluklarının görselleştirilmesini mümkün kıldığı gibi, liflerin arasındaki bağlantısallığın matematiksel analizinin yapılabilmesi imkânını da verir. Çok fazla sayıda alt ünitelerden oluşan network sistemlerinin bir bütün olarak incelenmesinde bağlantısal ünitelerin ve tractusların matematiksel analizleri ve bunların beyin fonksiyonel alanları ile ilişkileri, bilişin ve fonksiyonel yaşamın (4) bir arada

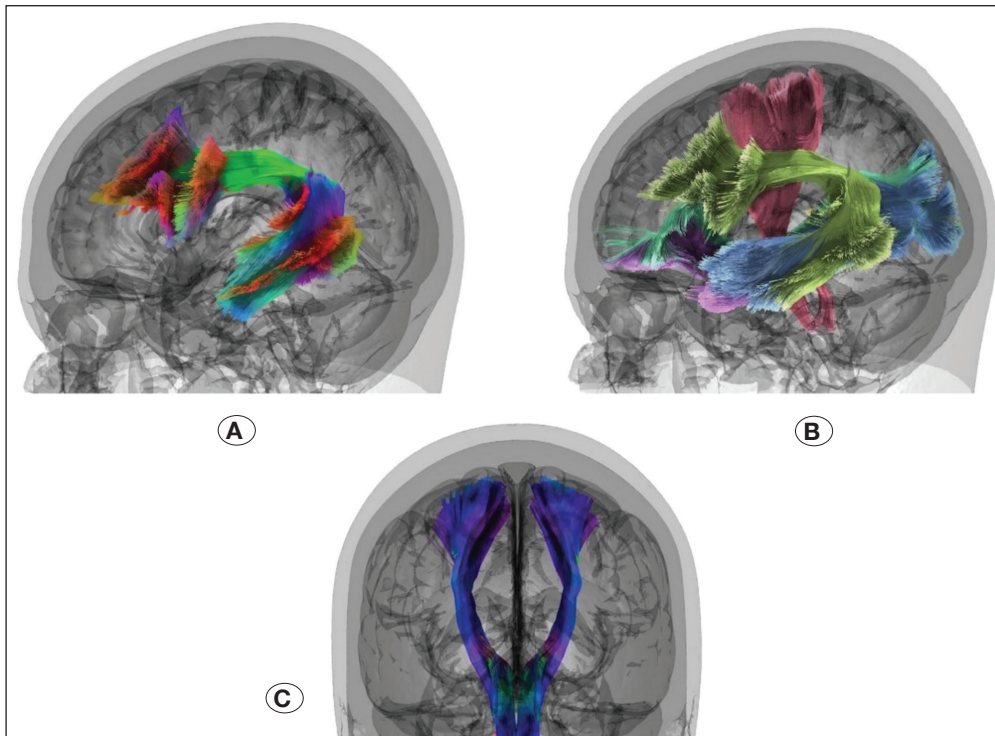
incelenmesi amacıyla yönelik verimli bir yöntem olarak yaygınlaşmaktadır.

Difüzyon ağırlıklı görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme, beyaz cevher parankimindeki su moleküllerinin hareket doğrultusunun manyetik özellikleri tespit edilerek yapısal bağlantı yollarının simüle edilmesi esasına dayanır (2,3). Su moleküllerinin 3 doğrultudaki hareketlerinin matematiksel analizleri, molekülün toplam yer değişikliğini, yani difüzyon tensörünü elde etmeye yarar (2). Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde pikselin karşılığı olarak voksel kullanılır. Voksel, görüntüdeki bir noktanın iki boyutlu tanımlanmasının (piksel) üç boyutlu karşılığı, yani hacim birimidir. Difüzyon tensöründeki su moleküllerinin hareket yolları, her bir vokseldeki konum ve doğrultular yan yana ve art arda dizilerek elde edilir. Bu sayede su moleküllerinin nöral veya aksonal yol boyunca takip ettiği doğrultu çıkarılarak beyaz cevher traktusları yeniden simüle edilebilir. Beyaz cevher yollarının görüntülenmesi geçmişte yalnızca kadavra çalışmalarında ve sınırlı sayıda nöroşirürji pratiklerinde mümkün iken, DTG'nin yaygın kullanıma girmesiyle canlı beyin beyaz cevher yollarının invazif olmayan bir yolla *in vivo* görüntülenebilme ve böylelikle sanal lif diseksiyonu fırsatı doğmuştur.

Difüzyon tensör traktografisi ile görüntülenmiş sinir liflerinin anatomik yapıyı olduğu gibi simüle ettiği varsayılmaz. Örneğin görüntülenmiş sinir lifi sayısı veya kalınlığı, simüle ettiği traktusun akson sayısını veya myelin kalınlığını vs. doğrudan temsil etmez (10). Fakat buna rağmen traktografi ile görüntülenmiş liflerin bağlantı yoğunluğu, merkeziliği, kalınlığı ve lif sayısı gibi veriler, hastanın fonksiyonel beyin anatomisi ile matematiksel bir korelasyon gösterdiği için nöroşirürji pratiğinde sıklıkla kullanılmaktadır (10). Difüzyon traktografi ile görüntülenebilen

traktus ve lifler arasında uzun traktuslar, kısa traktuslar ve U lifleri olduğu gibi, istenen beyin bölgeleri arasındaki bağlantısal yolların görüntülenmesi ve matematiksel analizi de mümkün olmaktadır. Ayrıca bir traktus boyunca seyreden ayrı ayrı liflerin başlangıç ve bitiş noktaları ayırt edilerek ortaya konulabilir.

Difüzyon ağırlıklı görüntülemelerde anizotrop alanlar hipointens görüntülenirken difüzyonu kısıtlanmış alanlar hiperintens görüntülenir. Difüzyon traktografisi, beyin parankimi içerisindeki su moleküllerinin hareketlerinin anizotropik difüzyon gradiyenti hesaplanarak elde edilir. Bu yolla elde edilmiş olan su moleküllerinin difüzyonu, difüzyon tensörü olarak tanımlanır ve 3x3'lük bir matris ile temsil edilir. Bu matris  $\lambda_1$ ,  $\lambda_2$ ,  $\lambda_3$  şeklinde kodlanan eigen-değerler ve  $e_1$ ,  $e_2$ ,  $e_3$  şeklinde kodlanan eigen-vektörlerle ifade edilir (34). Üç boyutlu uzayda 3 ayrı eksenindeki moleküler yayılımın bileşkesi alınarak doğrultu belirlenir (27). Difüzyon tensörleri elipsoid şekiller olarak simüle edilir ve difüzyon anizotropisi arttıkça tensörün eliptik katsayısı artar. Her bir voksel için dokunun sahip olduğu manyetik duyarlılık özelliğini ön plana çıkaran difüzyon tensörleri hesaplanabilir. Su moleküllerinin hareketi akson doğrultusunda daha hızlı olacağı için gradiyentin bileşkesinin aksone paralel olması, sinir traktuslarının doğrultularının ve konumlarının tespitini sağlar. Bu yolla görüntülenmiş beyaz cevher traktus lifleri superior-inferior yönde mavi, sağ-sol lateral yönde kırmızı, anterior-posterior yönde yeşil renkle temsil edilir (30). Bununla birlikte her bir traktus araştırmacının tercihi doğrultusunda farklı renklerle de görselleştirilebilir. Şekil 1'de bazı traktusların yöne veya tercihe göre renklendirilmiş görselleri sunulmuştur. Farklı renklerde üretilen tensör simülasyonları birtakım otomatik algoritmalar kullanılarak, bileşke doğrultuda 1 mm veya daha küçük (vokselden küçük) (27) adım mesafesinde birleştirilerek traktus lifleri görüntülenir.



**Şekil 1:** Difüzyon tensör görüntüleme yoluyla elde edilerek DSI Studio yazılımında işlenen ve beyin arayüzü üzerine eklenmiş traktografi görüntüleri. **A)** Sol arkuat fasikül'ün (AF) yöne göre renklendirilmiş ve beyin arayüzü üzerine eklenmiş sagittal planda traktografi görüntüsü. **B)** Sol hemisferdeki bazı traktusların farklı renklerle renklendirilmiş ve beyin arayüzü üzerine eklenmiş sagittal planda traktografi görüntüsü, **kırmızı:** kortikospinal trakt (CST), **sarı:** arkuat fasikül (AF), **yeşil:** inferior frontookspital fasikül (IFOF), **mavi:** inferior longitudinal fasikül (ILF), **mor:** unsinat fasikül (UF). **C)** Bilateral kortikospinal traktın (CST) yöne göre renklendirilmiş ve beyin ara yüzü üzerine eklenmiş koronal planda traktografi görüntüsü.

## ■ DİFÜZYON TENSÖR GÖRÜNTÜLEMENİN İŞLENMESİ

Difüzyon tensör görüntüleme ve işlemeyle elde edilen ham traktografi görüntüleri, beyin arayüzleri üzerinden rekonstrükte edilerek beyaz cevher ile doğrudan ilişkili olmayan beyin alanları (ventriküller vs.) analizden dışlanabilir. Bundan sonra ise fiber traktografi işleme üç aşamada incelenebilir: tohumlama (seeding), ilerletme (propagation) ve sonlandırma (termination) (34). Tohumlama işlemi, hedeflenen traktın lif demetlerinin içerildiği ve içerilmediği noktaların tespitine yöneliktir. Bu amaçla belirlenen ilgili bölgelerin (region-of-interest, ROI) sahip olduğu her bir voksele bir veya birden fazla tohum yerleştirilir. Bu ROI'ler, dokuları işlevsel, anatomik, bağlantısal, histolojik özelliklerine göre sınırlandırılan belirli atlaslarda (HCP-MMP, Talariach, AAL, AAL2, Brainectome, Julich atlası vb.) tanımlanmış anatomik alanların seçilmesi şeklinde çıkarılabileceği gibi, doğrudan elle de belirlenebilir. ROI'leri belirleyen araştırmacı, nöroanatomik bilgisine ve deneyimine dayanarak istediği bölgeleri işaretleyebileceği gibi, belirli anatomik sınırları kullanabilir veya belirlenmiş anatomik bölgeleri (belirli bir/birkaç girus, belirli lobül/loblar veya tüm beyin vb.) seçebilir. ROI'lerin belirlenmesi ile birlikte tohumlamadan ilerletmeye geçilir. İlerletme işleminde belirlenmiş ROI'lerin içerdiği voksellerdeki tohumlar başlangıç noktaları olarak traktusların üretilmesinde görev alır. Bu işlem genellikle lif izleme (fiber tracking) olarak adlandırılır. Fiber veya lif izleme, deterministik ve olasılıksal algoritmalar olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (8,20). Deterministik algoritmalarda her bir tohumdan belirlenmiş bir fiber üretilir. Olasılıksal algoritmalar ise bir tohumdan birden fazla fiber üretilebilme belirsizliğini hesaba katarak bir vokselin hangi fiberin parçası olabileceği veya olmayacağı olasılığını haritalama metodu ile çalışır (8,34). DSI Studio yazılımı deterministik algoritmaları kullanırken Mrtrix, MITK Diffusion gibi son yıllarda popülerlik kazanan fiber izleme yazılımları olasılıksal yöntemleri kullanırlar. Bu yolla algoritmalar üzerinden fiber ya da lif traktları üretilir. Son olarak liflerin hatalı görüntülenmesini önlemek amacıyla sonlandırma işlemi yapılır ve hata olasılığı yüksek fiberler traktografiden elimine edilir. Görselleştirilen traktlar, diğer beyin görüntüleme sekansları (T2 ağırlıklı görüntüler, FLAIR veya özellikle tümör cerrahisinde kontrastlı T1 ağırlıklı görüntüler gibi) ile eşlenerek bu sekanslar üzerinde simüle edilebilir.

Şekil 2'de difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ve difüzyon tensör görüntülemeyen diffüzyon anizotropisinin çıkarılması ve işlenerek traktografinin ortaya konulması, bununla eş zamanlı olarak beyin parselasyon ve atlaslama işlemleri, sonrasında ise tüm beyin ağının çizge (graph) teorisine göre oluşturulması ve bağlantısallık matrisinin elde edilmesi işlemleri adım adım şematize edilmiştir.

### Beyin Atlaslama

Beyin atlaslama, beyin yapısal, fonksiyonel, anatomik, histolojik veya başka özelliklerine göre ilgi alanlarına (region of interest, ROI) ayrılması ve bu temelde tüm beyin haritasının çıkarılması işlemidir. Bilinen en eski beyin atlaslama örneklerinden birini, Nissl boyama yöntemiyle nöronların hücre-mimarisini özelliklerini gözlemleyerek Korbinian Brodmann (40) oluşturmuştur. Yeni gelişen nörogörüntüleme yöntemleri ile beyin

haritalama ve atlaslama yöntemlerinde yeni yaklaşımlar gün yüzüne çıkmaktadır. Elde edilen beyin görüntülerinin belirlenmiş algoritmalarla göre seçilmiş alanlara ayrılması konnektom çalışmalarının da bel kemiği yöntemidir. Belirli anatomik bölgelerin işaretlenerek seçilmesi amacıyla genellikle ROI'ler kullanılır (34).

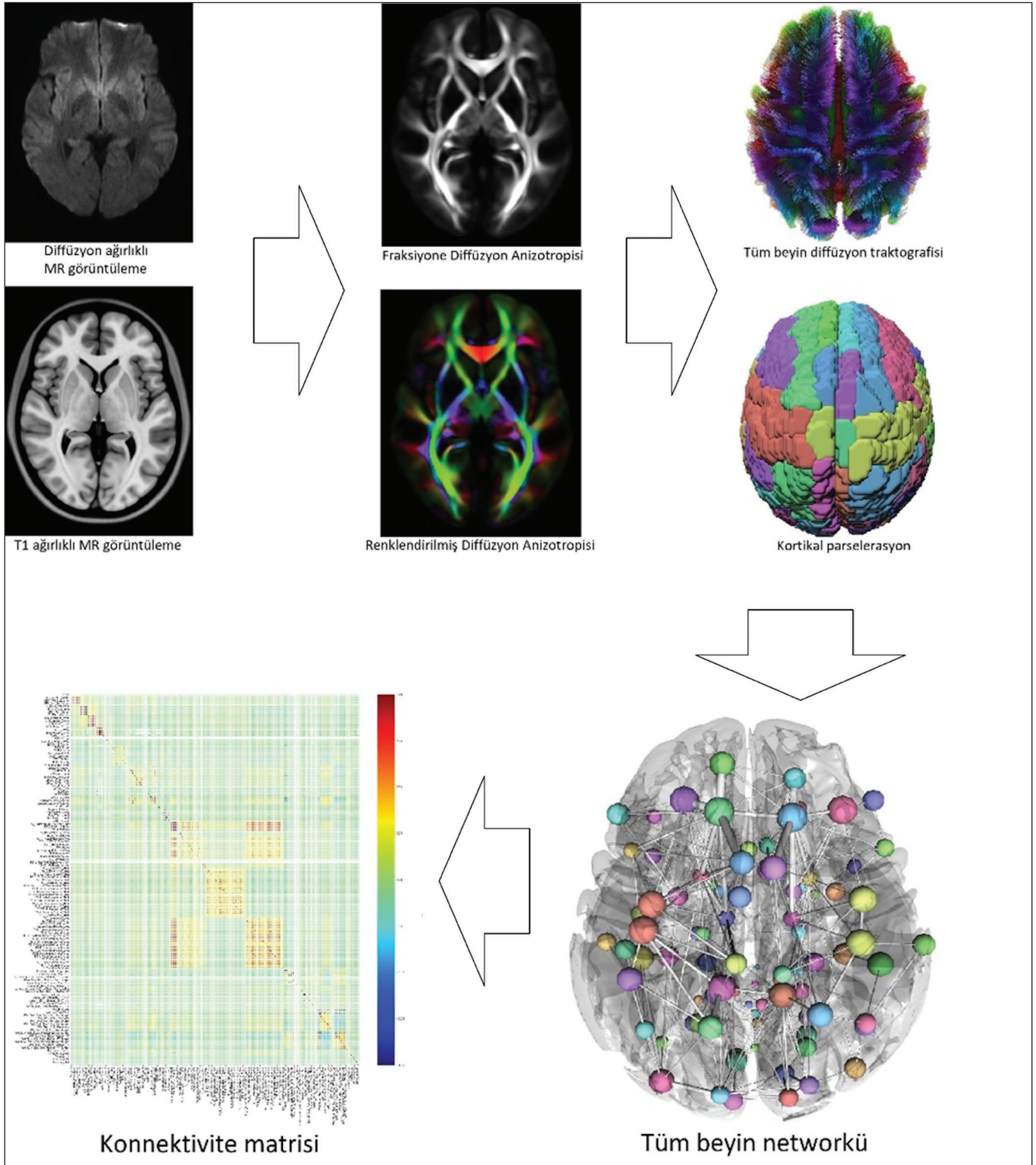
Atlaslama tüm beyni hedeflediği gibi beyin belirli bölgelerini (bazal ganglionlar, serebellum, beyin sapı vs.) hedefleyebilir. Özellikle MR görüntüleme ile elde edilen görüntüler DSI Studio veya 3D Slicer gibi yazılımlarla 3 boyutlu arayüzlere dönüştürülerek istenen beyin bölgelerinin işaretlenmesi, ayrıştırılması ve ilişkilendirilmesi mümkündür.

Beyin atlaslama ve konnektivite alanında İnsan Konnektom Projesi (Human Connectome Project, HCP) beyin bağlantılarının ve bağlantısallık haritasının çıkarılması amacıyla başlatılmış dünya çapında en büyük projelerden biridir. HCP-MMP atlası ise bu proje kapsamında, konnektiviteyi temel alarak oluşturulan, serebral korteksi 360 parsel ayıran ve araştırmalarda giderek daha yaygın olarak kullanılan bir atlasdır (16).

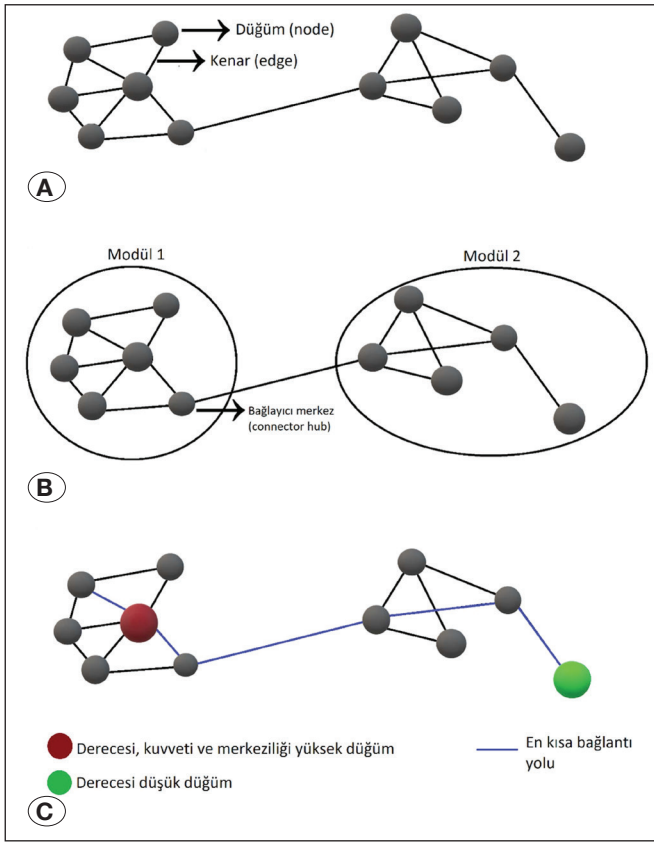
### Beyin Bağlantısallığının Matematiksel Analizi ve Bağlantısallık Matrisleri

Traktografi yöntemiyle görüntülenen lifler beyin yapısal bağlantısallık haritasını ortaya çıkarmak ve matematiksel analizini yapmak için kullanılır. Beyin networküne bütüncül yaklaşım, son yıllarda oldukça popülerleşen çizge (graph) teorisi sayesinde mümkün olmuştur. Buna göre bağlantısal bir mekanizmada bağlantı odakları düğümlerle (node) temsil edilir ve düğüm topluluklarının oluşturduğu modüller bir merkez düğüm (hub) ve aynı zamanda diğer modüllere bağlayıcı düğümler içerir. Her bir düğüm, kenarlarla (edge) diğer düğümlere bağlanabilir. İşte bu bağlantıların sıklığı, sayısı, uzunluğu networkün mimarisinin çıkarılmasında büyük önem taşır. Traktografi ile simüle edilmeye çalışılan nöral bağlantı ağı, düğümlerden ve kenarlardan oluşan bir çizge ile temsil edilir.

Network haritasının çıkarılmasında en önemli konulardan biri, ağ içerisinde merkez özelliği gösteren noktaların tespitidir (16). Hagmann ve ark., beyin networkünde düğüm noktalarının özgül bağlantısallığının ve merkeziliğinin yüksek olması gerektiğini iddia etmiş, bu konudaki çalışmaları ile beyin yapısal hub bölgelerinin ortaya konulmasına önemli katkılar yapmıştır (15). Network ölçümlerinde ön plana çıkan bazı parametreler vardır. Bunlardan bazıları; derece (degree), kuvvet (strength), aradalık merkezliyeti (betweenness centrality) ve verimlilik (efficiency) (15). Düğümün derecesi ve kuvveti, ağ ile kurduğu bağlantıların ölçüsü olup, merkezilik ve verimlilik ise düğümler arasındaki kısa yolların ne kadarının bu düğümden geçtiğini belirtir (15,16). Derecesi yüksek olan bir düğüm çok sayıda bağlantıya, kuvveti yüksek olan bir düğüm ise çok yoğun bağlantıya sahip anlamına gelir. Merkezilik, düğümleri birbirine bağlayan kısa yolların çokluğunu, verimlilik ise düğümün diğer düğümlere daha kısa mesafede bulunduğunu belirtir (15,16). Çizge teorisinin içerdiği düğüm-merkez konumlarının matematiksel analizleri daha önce beyin ağlarının bağlantısallığının aydınlatılmasında başarıyla kullanılmıştır (22). Çizge teorisi bağlamında özetlenebilecek bu bilgilerin şematize edilmiş hâli Şekil 3'te sunulmuştur.



**Şekil 2:** Difüzyon ağırlıklı MR görüntüleme ve difüzyon tensör görüntüleme yöntemiyle elde edilen görüntülerden tüm beyin traktografisinin çıkarılması, hedeflenen gri cevher alanlarının parselesasyonu ve bu alanlar arasındaki bağlantıların konnektivite matrisi üzerinden matematiksel analizlerinin yapılma aşamaları.



**Şekil 3:** Çizge (graph) teorisini temsil eden görselleştirilmiş network haritası. **A)** Network içerisindeki her bir düğüm (node) bağlantısal bir merkezi, her bir kenar (edge) ise iki düğüm arasındaki bağlantı yolunu temsil eder. **B)** Birbirleri arasında kuvvetli bağları olan düğümler topluluğu bir modülü oluşturur ve modüller bağlayıcı merkezlerle birbirlerine bağlanır. **C)** Çok sayıda bağlantı kuran düğümlerin (kırmızı) derecesi yüksek, az sayıda bağlantı kuran düğümlerin (yeşil) derecesi düşük çok yoğun bağlantıya sahip düğümler kuvvetli, çok sayıda düğümün arasında bulunan ve bağlantı kuran düğümlerin ise aradalık merkezliliği yüksektir. Düğümleri birbirine bağlayan kenarların toplamı arasındaki en kısa bağlantı yolları (mavi) tespit edilebilir.

Derece, kuvvet, aradalık ve verimlilik ölçümlerinin matematiksel olarak çıkarılması, networkün bir konnektivite matrisine dönüştürülmesi yoluyla yapılır. Konnektivite matrisleri her beyin için görüntüleme yöntemleriyle elde edilen traktografi verilerinden ayrı ayrı çıkarılır. Her bir hasta için ayrı ayrı konnektivite matrisleri çıkarılarak bu matrisler üzerinden network hesaplamaları yapılır. Ardından bu ölçümlerin toplamı ve ortalaması üzerinden ortak konnektom çıkarılır (önce birleştir, sonra ölç). Fakat bireylerin konnektivite matrisleri tek tek çıkarıldıktan sonra her bir bağlantı için ayrı ayrı ölçümlerin yapılarak ortalamasının alınması ve bunun ardından ortak konnektom çıkarılması şeklinde (önce ölç, sonra birleştir) alternatif yaklaşımlar da geliştirilmektedir (16). İkinci yöntemle hasta örneklerinin temsiline genişletilip güçlendirilebileceği öngörülmüştür.

### Nöroşürji Pratiğinde Beyin Network Haritalama Yöntemlerinin Kullanımı

İnsan Konnektom Projesi (Human Connectome Project) ile bir-

likte, network analizleri nörolojik bilimlerin içinde merkezi bir konuma erişmiştir (25). Son yüzyılda beyin fonksiyonları birbirinden ayrılarak sınırlı beyin bölgeleri ile ilişkilendirilmekte iken, son yıllarda yeni gelişen teknolojilerle birlikte beyin görüntüleme yöntemleri ve bağlantısallık analizleri beynin işlevsel mimarisini anlamak adına alternatif bir anlayış doğurmuştur (17). İnsan beyin konnektomu çoklu seviyeleri içeren bir network mimarisine sahiptir ve dinamiktir. Bu dinamizm doğru tedavi ve girişimler ile kaybedilmiş fonksiyonların tekrar kazanılması avantajı sağlayan bir plastisiteye imkân verir.

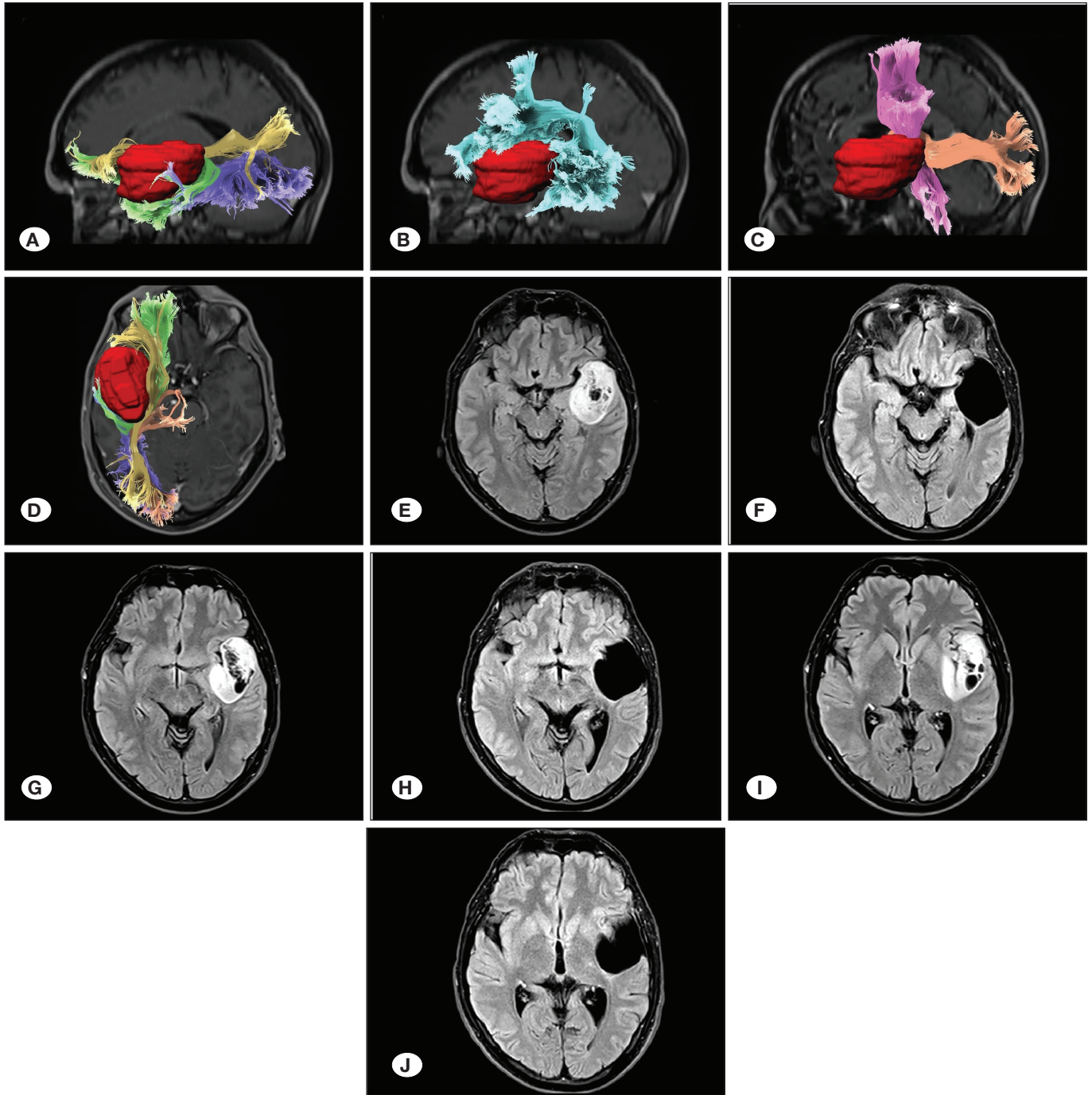
Beyin tümörü, travmatik beyin hasarı veya serebral parankim içerisine kanama gibi durumlarda beyaz cevher traktusları sıklıkla hasar görür veya fonksiyonel olarak anlamlı bir zarar görmeksizin yer değiştirir. Beyin tümörleri cerrahisinde traktusların mümkün olan en doğru şekilde ortaya konulması, rezeksiyon kavitesinin sınırlarını, cerrahinin uygulanacağı alanda güvenli kortikotomi ve kortikal insizyon yapılacak alanların belirlenmesini, korunmak istenen fonksiyonların zarar görmesini engelleme amacına yardımcı olacak şekilde belirleyebilir. Ayrıca Duffau ve ark.nın (12,14) öncülük ettiği bir yöntem olan cerrahi tedavide beyin plastisitesinin (11) kullanımı ile, kaybolma ihtimali öngörülen bağlantısal işlevlerin postop takipte tekrar kazanılabildiğini tahmin etmek de mümkün olmaktadır.

Literatürde son yıllarda yayınlanan çalışmalarda, doğrudan kortikal veya subkortikal stimülasyon yoluyla haritalama ile birlikte traktografi yoluyla beyaz cevher yollarının haritalanmasının özellikle beyin tümörü hastalarının cerrahi planlamasında birlikte kullanımı önerilmektedir (14,26). Diffüzyon traktografi görüntülerinin intraoperatif nöronavigasyon cihazları ile entegre edilebilme özelliği de son zamanlarda yaygınlaşan teknolojilerin getirisi olarak sayılabilir (18). Bu sayede önemli traktus yapıları ile yakın ilişkide olan tümörlerin cerrahisi için yeni rezeksiyon sınırları ve yaklaşımlar başarıyla geliştirilmektedir (6).

Bir çalışmada diffüzyon traktografisinin nöroşürjide, özellikle piramidal yollarda tutulumu olan yüksek ve düşük dereceli glial tümörlerin cerrahisinde planlama amacıyla kullanımının mortaliteyi ve nörolojik defisitleri belirgin biçimde azalttığı belirtilmiştir (38). İntraoperatif kortikal ve subkortikal stimülasyon yoluyla haritalama, diffüzyon tensör traktografisi, fonksiyonel MR görüntüleme gibi teknikleri entegre şekilde düşük dereceli glial tümör hastalarının preop planlamasında kullandığını belirten Duffau ve ark., hastaların yaşam kalitesinde belirgin artış, ayrıca sağ kalımlarında da 15 yıla kadar artış raporlamaktadır (13). Ayrıca literatürde fonksiyonel MR görüntülemenin de beyin tümörü cerrahisinde başarılı ve faydalı şekilde kullanılabileceğini telkin eden yayınlara mevcuttur (5,32).

Yeni nöro görüntüleme yöntemlerinin yalnızca tümör cerrahisinde değil, aynı zamanda çeşitli nöroşürjikal patolojilerde kullanımı da başarıyla denlenmektedir. Örneğin bir çalışmada subaraknoid kanamalı hastalarda orta beyin hasarının traktografi temelli değerlendirilmesi çalışılmıştır (19). Sol tempor-insüler düşük dereceli glial tümör nedeniyle opere edilmiş bir hastanın cerrahi planlamasında kullanılmış olan diffüzyon traktografi görüntüleri Şekil 4'te sunulmuştur.

Traktografi uygulamaların tümör cerrahisinde fonksiyon koruma ve defisitleri azalma amacıyla kullanımıyla birlikte fonksiyo-



**Şekil 4:** 35 yaşında erkek bir hastaya ait sol temporo-insüler düşük dereceli glial tümöre (diffüz astrositom, IDH mutant, WHO grade II – 2016) ait MR görüntüleri. Traktografi çalışmalarında tümörün arkuat fasikül (AF), inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF), inferior longitudinal fasikül (ILF), uncinat fasikül (UF), optik radyasyo (OR) ve kortikospinal traktus (CST) ile yakın lokalizasyonda olduğu görülmüştür. **A)** Sagittal planda T1 ağırlıklı MR görüntüsü üzerinde **kırmızı:** tümör, **yeşil:** uncinat fasikül (UF), **mor:** inferior longitudinal fasikül (ILF), **sarı:** inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF). **B)** Sagittal planda T1 ağırlıklı MR görüntüsü üzerinde **kırmızı:** tümör, **mavi:** arkuat fasikül (AF). **C)** Sagittal planda T1 ağırlıklı MR görüntüsü üzerinde **kırmızı:** tümör, **pembe:** kortikospinal traktus (CST), **turuncu:** optik radyasyo (OR). **D)** Aksiyel planda T1 ağırlıklı MR görüntüsü üzerinde **kırmızı:** tümör, **sarı:** inferior fronto-oksipital fasikül (IFOF), **yeşil:** uncinat fasikül (UF), **mor:** inferior longitudinal fasikül (ILF), **turuncu:** optik radyasyo (OR). Uyanık beyin haritalama yöntemi ile ameliyat edilen hastanın ameliyat öncesi (**E,G,I**) ve sonrası (**F,H,J**) aksiyel FLAIR görüntüleri görülmektedir.

nel nöroşirürjide kullanımı da giderek yaygınlaşmaktadır. Derin beyin stimülasyonu (DBS) cerrahisinde DBS'nin çevre beyin dokusu ile kurduğu yapısal bağlantı yolları üzerinden nöromodülasyon tahminleri yapılabilmektedir (7,33). Ayrıca temporal lob epilepsisine yönelik rezeksiyon cerrahisinden sonra fonksiyonel reorganizasyonun ve bilişsel işlevlerin tahmini amacıyla da difüzyon tensör görüntüleme ve fonksiyonel MR görüntüleme kullanılmaktadır (29).

### Network Sinirbilimine Dair Gelecek Perspektifi

İnsan beyni, doğadaki en büyük karmaşıklığa sahip yapılardan biridir. Nörobilimin geleceğinde beyin konnektomunun aydınlatılması ve beynin bağlantısal anatomisinin anlaşılması, şüphesiz en önemli hedeflerden biri olacaktır (35). DTG ve bağlantısallık analizleri, Alzheimer, demiyelinizan hastalıklar gibi nörolojik hastalıklarla birlikte bazı psikiyatrik hastalıkların beyin konnektomunu nasıl etkilediğini aydınlatmak amacıyla çalışılmaktadır. Bununla birlikte beyin ve sinir cerrahisi hastalarında preop planlama, intraop navigasyon ile entegrasyon ve postop takipte yapısal-fonksiyonel ilişkilerin belirlenmesinde gelecek birkaç yılda tamamen rutin kullanıma girmesi tahmin edilmektedir (34). Rezeksiyon sınırlarının belirlenmesinde DTG rutin kullanıma girmekte olup, DTG üzerinden matematiksel analizler yapılarak konnektom haritasının çıkarılması da beynin fonksiyonel çalışma prensiplerinin hastalara uyarlanması ve mortalite/morbiditenin azaltılmasında büyük bir önem taşır.

Son yıllarda yayınlanan vaka serileri, difüzyon tensör görüntüleme ve fonksiyonel MR görüntüleme ile entegre edilmiş navigasyon sistemlerinin doğrudan kortikal veya subkortikal stimülasyon ile kombine kullanımının en yüksek faydayı verdiği yönelti bilgiler sunmaktadır (21). Mortalite ve morbiditeleri azalttığına öngörülmesi nedeniyle bu yöntemlerin kombinasyon hâlinde gelecekte rutin kullanıma daha da geçmesi olasıdır. Seçilmiş vakalarda cerrahi stratejinin uyanık kraniotomiden yana uygulanmasının da saydığımız teknolojiler ile entegre şekilde yaygınlaşması beklenebilir.

Beyin network çalışmaları hiç şüphesiz gelecekte santral sinir sistemi patolojisine sahip hastaların sağ kalımını ve yaşam kalitesini artırabilme potansiyeline sahip olduğu gibi, beynin çalışma prensiplerini ve mekanizmalarını aydınlatma konusunda da vazgeçilmez bir unsur olmaktadır. Yeni bir araştırma alanı olarak gelişen bilinç biliminin ilerleyişi konnektom çalışmalarının öncülüğünde gerçekleşmektedir. Bilinç doğasının anlaşılması, zihin teorisinin geliştirilmesi beyin networkünün daha iyi anlaşılması ile birlikte daha büyük ilerlemeler gösterecektir.

### ■ KAYNAKLAR

1. Bandettini PA: What's new in neuroimaging methods? *Ann N Y Acad Sci* 1156:260-293, 2009
2. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D: Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 103(3):247-254, 1994
3. Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A: In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med* 44(4):625-632, 2000
4. Bassett DS, Sporns O: Network neuroscience. *Nat Neurosci* 20(3):353-364, 2017
5. Bogomolny DL, Petrovich NM, Hou BL, Peck KK, Kim MJ, Holodny AI: Functional MRI in the brain tumor patient. *Top Magn Reson Imaging* 15(5):325-335, 2004
6. Clark CA, Barrick TR, Murphy MM, Bell BA: White matter fiber tracking in patients with space-occupying lesions of the brain: A new technique for neurosurgical planning? *Neuroimage* 20(3):1601-1608, 2003
7. Coenen VA, Schlaepfer TE, Allert N, Mädler B: Diffusion tensor imaging and neuromodulation: DTI as key technology for deep brain stimulation. *Int Rev Neurobiol* 107:207-234, 2012
8. Descoteaux M, Deriche R, Knösche TR, Anwander A: Deterministic and probabilistic tractography based on complex fibre orientation distributions. *IEEE Trans Med Imaging* 28(2):269-286, 2009
9. Duffau H: Brain Mapping, From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications. NewYork: Springer-Verlag/Wien, 2011:45-59
10. Duffau H: Brain Mapping, From Neural Basis of Cognition to Surgical Applications. NewYork: Springer-Verlag/Wien, 2011:61-75
11. Duffau H: Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *J Clin Neurosci* 13(9):885-897, 2006
12. Duffau H: Diffuse low-grade gliomas and neuroplasticity. *Diagn Interv Imaging* 95(10):945-955, 2014
13. Duffau H: Functional mapping before and after low-grade glioma surgery: A new way to decipher various spatiotemporal patterns of individual neuroplastic potential in brain tumor patients. *Cancers (Basel)* 12(9):2611, 2020
14. Duffau H: Lessons from brain mapping in surgery for low-grade glioma: Insights into associations between tumour and brain plasticity. *Lancet Neurol* 4(8):476-486, 2005
15. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, Meuli R, Honey CJ, Wedeen VJ, Sporns O: Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 6(7):e159, 2008
16. Hanalioglu S, Bahadır S, Isikay I, Celtikci P, Celtikci E, Yeh FC, Oguz KK, Khaniyev T: Group-level ranking-based hubness analysis of human brain connectome reveals significant interhemispheric asymmetry and intraparcels heterogeneities. *Front Neurosci* 15:782995, 2021
17. Herbet G, Duffau H: Revisiting the functional anatomy of the human brain: Toward a meta-networking theory of cerebral functions. *Physiol Rev* 100(3):1181-1228, 2020
18. Hlatky R, Jackson EF, Weinberg JS, McCutcheon IE: Intraoperative neuronavigation using diffusion tensor MR tractography for the resection of a deep tumor adjacent to the corticospinal tract. *Stereotact Funct Neurosurg* 83(5-6):228-232, 2005
19. Jang SH, Kwon YH: Midbrain injury in patients with subarachnoid hemorrhage: A diffusion tensor imaging study. *Sci Rep* 12(1):187, 2022
20. Jones DK: Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. *Cortex* 44(8):936-952, 2008
21. Kamada K, Todo T, Masutani Y, Aoki S, Ino K, Takano T, Kirino T, Kawahara N, Morita A: Combined use of tractography-integrated functional neuronavigation and direct fiber stimulation. *J Neurosurg* 102(4):664-672, 2005



22. Khaniyev T, Elhedhli S, Erenay FS: Spatial separability in hub locaiton problems with an application to brain connectivity networks. *INFORMS Journal On Optimization* 2(4):320-346, 2020
23. Kirkman MA: The role of imaging in the development of neurosurgery. *J Clin Neurosci* 22(1):55-61, 2015
24. Logothetis NK: What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453(7197):869-878, 2008
25. Marcus DS, Harwell J, Olsen T, Hodge M, Glasser MF, Prior F, Jenkinson M, Laumann T, Curtiss SW, Van Essen DC: Informatics and data mining tools and strategies for the human connectome project. *Front Neuroinform* 5:4, 2011
26. Mikuni N, Okada T, Nishida N, Taki J, Enatsu R, Ikeda A, Miki Y, Hanakawa T, Fukuyama H, Hashimoto N: Comparison between motor evoked potential recording and fiber tracking for estimating pyramidal tracts near brain tumors. *J Neurosurg* 106(1):128-133, 2007
27. O'Donnell LJ, Westin CF: An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am* 22(2):185-196, 2011
28. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW: Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87(24):9868-9872, 1990
29. Osipowicz K, Sperling MR, Sharan AD, Tracy JI: Functional MRI, resting state fMRI, and DTI for predicting verbal fluency outcome following resective surgery for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 124(4):929-937, 2016
30. Pajevic S, Pierpaoli C: Color schemes to represent the orientation of anisotropic tissues from diffusion tensor data: Application to white matter fiber tract mapping in the human brain. *Magn Reson Med* 42(3):526-540, 1999
31. Pavlopoulos GA, Secrier M, Moschopoulos CN, Soldatos TG, Kossida S, Aerts J, Schneider R, Bagos PG: Using graph theory to analyze biological networks. *BioData Min* 4:10, 2011
32. Sahu A, Kurki V, Vijan A, Janu A, Shetty P, Moiyadi A: Case series of applications of resting state functional MRI in brain tumor surgery: A novel technique. *Indian J Radiol Imaging* 31(4):990-997, 2022
33. Sammartino F, Hodaie M: Diffusion tensor imaging of the basal ganglia for functional neurosurgery applications. *Prog Neurol Surg* 33:62-79, 2018
34. Soares JM, Marques P, Alves V, Sousa N: A hitchhiker's guide to diffusion tensor imaging. *Front Neurosci* 7:31, 2013
35. Sporns O: The future of network neuroscience. *Netw Neurosci* 1(2):1-2, 2017
36. Stopa BM, Senders JT, Broekman MLD, Vangel M, Golby AJ: Preoperative functional MRI use in neurooncology patients: A clinician survey. *Neurosurg Focus* 48(2):E11, 2020
37. Türe U, Yaşargil MG, Friedman AH, Al-Mefty O: Fiber dissection technique: lateral aspect of the brain. *Neurosurgery* 47(2):417-426; discussion 426-427, 2000
38. Wu JS, Zhou LF, Tang WJ, Mao Y, Hu J, Song YY, Hong XN, Du GH: Clinical evaluation and follow-up outcome of diffusion tensor imaging-based functional neuronavigation: A prospective, controlled study in patients with gliomas involving pyramidal tracts. *Neurosurgery* 61(5):935-48; discussion 948-949, 2007
39. Yao Z, Hu B, Xie Y, Moore P, Zheng J: A review of structural and functional brain networks: Small world and atlas. *Brain Inform* 2(1):45-52, 2015
40. Zilles K: Brodmann: A pioneer of human brain mapping-his impact on concepts of cortical organization. *Brain* 141(11):3262-3278, 2018
41. Zhu D, Zhang T, Jiang X, Hu X, Chen H, Yang N, Lv J, Han J, Guo L, Liu T: Fusing DTI and fMRI data: A survey of methods and applications. *Neuroimage* 102 Pt 1:184-191, 2014