

DERLEME

 Anzel Bahadır¹

¹Düzce Üniversitesi
Tıp Fakültesi,
Biyofizik AD, Düzce,
Türkiye

Yazışma Adresi:
Anzel Bahadır
Düzce Üniversitesi Tıp
Fakültesi, Biyofizik AD, Düzce,
Türkiye
Email:anzelbahadir@duzce.edu.tr

Geliş Tarihi: 04.01.2020
Kabul Tarihi: 04.02.2020
DOI:10.18521/kt.d.670281

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralptipdergisi@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Nöropsikiyatrik Bozukluklarda Fonksiyonel Yakın-Kızılötesi (İnfrared) Spektroskopisine Dayalı Nörofeedback Eğitim Uygulamaları

ÖZET

Fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi nöropsikiyatrik araştırmalarda, bilişsel (*kognitif*) bir aktivite ile ilişkili olarak beyin oksijenizasyonundaki hemodinamik değişiklikleri (oksihemoglobin ve deoksihemoglobin) ölçmeye dayanan ve beyin aktivitesinin gerçek zamanlı değerlendirilmesini sağlayan girişimsel olmayan optiksel bir görüntüleme tekniğidir. Fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisine dayalı nörofeedback, görsel/işitsel/dokunma uyarıları ile birlikte eğitim seanslarının uygulanması sonucu nöropsikiyatrik bozukluklarda beynin etkin bölgelerindeki hemodinamik değişimlerin, edimsel (*operant*) koşullanma yolu ile kendi-kendine düzenlenmesini sağlamaktadır. Bu derlemenin amacı, güncel literatür verilerine göre sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, yeme bozukluğu, şizofreni ve otizm spektrum bozukluğunu içeren nöropsikiyatrik rahatsızlıklarda, fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi- nörofeedback eğitimi uygulamalarının ve bu eğitimin olası gelişiminin kapsamlı olarak değerlendirilmesidir. Bu doğrultuda, derlemede Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect, Web of Knowledge/Web of Science, EMBASE, EBSCOhost ve Scopus veri tabanlarında taratılan konu ile ilgili güncel literatür verileri incelenmiştir. Bu inceleme sonuçlarına göre, farklı uyarılar ile bilişsel ve davranışsal temelli olarak beyin fonksiyonel aktivitelerinin kendi kendine düzenlenmesine dayalı fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi- nörofeedback eğitim protokollerinin, nöropsikiyatrik bozuklukların tedavilerinde, bozukluk/semptom ve/veya bireye özgün olarak uygulandığında umut verici alternatif bir yöntem olabileceği öngörülmektedir. Bu nedenle, nöropsikiyatrik bozukluklarda etkin nörofeedback tedavi uygulayabilmek için fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektroskopisi- nörofeedback'in klinik etkilerine ek olarak, farklı beyin ağlarındaki (*networks*) etkilerin altında yatan mekanizmalara ve aktivite değişikliklerine odaklı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Gelecek çalışmalarda, bu yöntem kullanılarak bu bozukluklarda etkilenmiş olan, prefrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks, posterior-superior temporal girus, inferior frontal girus gibi hedef beyin bölgelerindeki hemodinamik değişimler üzerine odaklanılması hedeflenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Nöropsikiyatrik Bozukluklar, Yakın-Kızılötesi (İnfrared) Spektroskopisi, Nörofeedback Eğitimi, Kendi-Kendine Düzenleme.

Applications of Functional Near-Infrared Spectroscopy Based Neurofeedback Training in Neuropsychiatric Disorders

ABSTRACT

Functional near-infrared spectroscopy is a noninvasive optical imaging technique based on measuring hemodynamic changes (*oxyhemoglobin* and *deoxyhemoglobin*) in brain oxygenation concerning cognitive activity and enables real-time evaluation of brain activity in neuropsychiatric studies. Functional near-infrared spectroscopy-based neurofeedback provides self-regulation of hemodynamic changes in the effective regions of the brain as a result of the application of training sessions with visual/auditory/tactile stimuli through operant conditioning in neuropsychiatric disorders. The purpose of this review is to evaluate comprehensively over the possible implementations and development of this neurofeedback training in neuropsychiatric disorders including social anxiety disorder, attention deficit-hyperactivity disorder, eating disorder, schizophrenia, and autism spectrum disorder according to recent literature data. Accordingly, the current literature related to the subject scanned in Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect, Web of Knowledge/Web of Science, EMBASE, EBSCOhost and Scopus databases were examined in this review. According to the results of this investigation, it is predicted that functional near-infrared spectroscopy-neurofeedback training protocols based on the self-regulation of the brain's functional activities based on the cognitive and behavioral basis with different stimuli might be a promising alternative method when applied to as specific to disorder/symptom and/or individual in the treatment of neuropsychiatric disorders. Thus, functional near-infrared spectroscopy-neurofeedback studies focusing on the effect mechanisms of different brain networks and activity changes are needed in addition to its clinical effects to perform effective neurofeedback treatment in neuropsychiatric disorders. In future studies, it should be aimed to focus on hemodynamic changes in target brain regions such as prefrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, posterior-superior temporal gyrus, inferior frontal gyrus, which are affected by these disorders by using this method.

Keywords: Neuropsychiatric Disorders, Near-Infrared Spectroscopy, Neurofeedback Training, Self-Regulation.

GİRİŞ

Fonksiyonel yakın-kızılötesi (*infrared*) spektrokopisi (fNIRS: *functional near-infrared spectroscopy*), serebral korteks'teki beyin fonksiyonlarının *online* değerlendirilmesinde kullanılan değerli bir cihazdır. Bu cihaz, beyin dokularının kan-oksijenizasyon seviyesine bağlı (BOLD: *blood oxygenation level-dependent*) yanıtını ölçen optiksel bir beyin görüntüleme yöntemidir. Bu yöntem ile beyin aktivasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen kısımdaki, bölgesel beyin oksijenizasyondaki göreceli değişiklikler belirlenebilmektedir. Bu yöntemde, özellikle biyolojik dokuda temel kromofor olan hemoglobinin tarafından absorbe edilen ve diğer dokular tarafından daha az absorbe edilen yakın-kızılötesi (*infrared*) ışığı (700-1300 nm) kullanılmaktadır. Çünkü NIRS fotonları, doku ve deri tarafından absorbe edilmez, kemik ve yumuşak doku tarafından saçılır ve iki temel kromofor olan oksihemoglobin ([HbO₂]) ve indirgenmiş formu olan deoksihemoglobin ([Hb]) tarafından absorbe edilirler (1-3). Diğer fonksiyonel nörofizyolojik görüntüleme yöntemleri (fMRI: *functional magnetic resonance imaging*, PET: *positron emission tomography*, SPECT: *single photon emission computed tomography*, farmakogenetik fMRI vb) ile karşılaştırıldığında fNIRS yöntemi, taşınabilir olması, gözler ve baş gibi hareketli vücut kısımları veya postür üzerinde harekete bağlı kesin sınırlamalar getirmeksizin bireyin doğal ortamlarında (hasta yatağı başında, sıradan kliniklerde) kolayca ve girişimsel olmayan (*non-invasive*) şekilde uygulanabiliyor olması avantajlarından dolayı, nöropsikiyatrik hastalıkları ilgilendiren birçok çalışmada ve farklı klinik uygulamalarda başarılı bir şekilde kullanılmaktadır. Bu yöntem, özellikle hiperaktivite gösteren dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu olan çocukların değerlendirilmesi için avantaj sağlayarak hareket artefaktlarına karşı daha sağlıklı ölçümler vermekte ve dolayısıyla fazla hareket ile karakterize olan bireyler için de alternatif bir yöntem olarak kullanıma imkânı sunmaktadır. Ek olarak fNIRS, göreceli olarak düşük maliyetli, iyonize edici radyasyon içermediğinden güvenli olup uygunsuz gürültü sinyalleri içermez, böylece psikiyatrik bozukluğa sahip hastalarda bile ihtiyaç duyulduğunda tekrar edilebilen bir yöntemdir. Ayrıca fNIRS yöntemi, yüksek zamansal (*temporal*) çözünürlüğe sahip olmasına rağmen, bu yöntemde sınırlı sayıda dedektör/emitör (yayıcı) bulunduğu düşük uzaysal (*spatial*) çözünürlüğe sahip olma ve yalnızca probun altına yerleştirilen kortikal yüzey bölgelerini (kafa derisinden birkaç milimetre, yaklaşık 20 mm) inceleyebildiğinden derin beyin yapılarına ulaşamama gibi bazı dezavantajlara da sahiptir. Bu sınırlı çözünürlüğün sonucu olarak, yetişkinlerde fNIRS, yalnızca serebral yüzeye yakın kortikal bölgelerdeki, bölgesel hemodinamik değişiklikler hakkında bilgi sağlayabilmektedir (4-11).

Nörofeedback (NF), gerçek zamanlı (*real-time*) beyin aktivite ilişkilerini ölçerek, gönderilen *online* geri bildirim (*feedback*) sinyallerine yanıt olarak, bireyin beyin aktivitesini gönüllü olarak kendi-kendine düzenlemesini öğretmek için bireye görsel/işitsel veya dokunma gibi uyarıların etkisi ile eğitimler veren bir biyofeedback eğitim türüdür. Bu eğitim, yalnızca istenilen beyin aktivitelerinin ödüllendirildiği bir edimsel (*operant*) koşullanma sürecine dayanmakta olup, böylece gönüllü olarak bireyde davranışsal, bilişsel (*kognitif*) ve motor gelişimler ortaya çıkmaktadır. Klasik fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemleri, nöral aktivite ve davranış arasındaki ilişkiyi incelemesine rağmen, NF bağımsız bir değişken olarak nöral yanıt izleme yolları ile bu yanıtın davranış üzerindeki etkisini değerlendirmeyi de sağlamaktadır (13,14).

Son zamanlarda, özellikle nöropsikiyatrik hastalıkları da içeren klinik uygulamalar ve araştırmalarda NF dayalı tedaviler olarak, başlıca elektroensefalografi (EEG)-nörofeedback (EEG-NF) (9,15-18), magnetoensefalografi-nörofeedback (MEG-NF) (18) ve gerçek-zamanlı (*real-time*) fMRI-nörofeedback (rtfMRI-NF) (9,16-18) olmak üzere NF eğitim yaklaşımları kullanılmaktadır. Bu NF eğitim yaklaşımlarına nazaran, nöropsikiyatrik hastalıklarda daha kolay kullanım imkânı sunan fNIRS'den yararlanan fNIRS-nörofeedback (fNIRS-NF) yaklaşımları uygulanmaya başlamıştır (2,9,13,19). fNIRS-NF yönteminde, beyin dokusunda her iki türü de bulunan [HbO₂] ve [Hb]'lerin sırasıyla 840 nm ve 770 nm dalga boylarında yayılan fotonlarının optimal absorpsiyonu ile farklı absorpsiyon modelleri sergilenmektedir. Böylece fNIRS sisteminde ortaya çıkan farklı absorpsiyon modellerinden oluşan sinyaller ile beyin aktivitesine bağlı olarak [HbO₂] ve [Hb]'deki görev-ilişkili bölgesel hemodinamik değişiklikler açıklanabilmektedir (8). Başka bir deyişle bu yöntemde, beyin kortikal yüzeyi üzerindeki göreceli hemoglobinin konsantrasyonu ([HbO₂], [Hb]) değişikliklerinin ölçülmesi ile, yüksek beyin kortikal aktivitesinde göreceli konsantrasyon artışları (veya azalışları), [HbO₂] (veya [Hb]) olarak ifade edilmektedir. Dolayısıyla fNIRS-NF yaklaşımında, beyin aktivasyonu için hemodinamik yanıtı *in vivo* koşulda görüntülemek için kullanılan etkin bir yöntem olan fNIRS'den yararlanılmaktadır (5,10,20). fNIRS-NF eğitim çalışmalarında, katılımcıların parmaklarına dokunarak veya ellerini sıkarak düşünmelerini/hayal etmelerini sağlayarak motor bölgeleri üzerinde artmış kontrolü göstermek amaçlanmaktadır (18). Çünkü fNIRS-NF eğitiminin çeşitli motor aktiviteleri arttırdığı bildirilmiştir (6,7). Fakat motor korteks aktivitesi, sadece bir uzvun hareket ettirilmesini veya bir kasın gizlice gerilmesini değiştirebilmektedir. Böyle gizli ve muhtemelen bilinçaltı oluşan kas aktivitesi, gözlenen artmış nöral fonksiyonun nedeni olabilir. Bununla birlikte, gerçek geri bildirimler katılımcılara, belki

de istemeden ve farkında olmadan, yeni zihinsel teknikler geliştirmek yerine kas gerginliğini arttırmayı öğretebilir. Bu nedenle araştırmacılar, bazı çalışmalarında, gizli kas gerimini tespit etmek ve böylece fNIRS-NF eğitiminin spesifik olmayan etkilerini gözlemleyebilmek için kontrol amaçlı olarak elektromiyografi-biyofeedback (EMG-BF) yöntemini de fNIRS-NF yöntemi ile birlikte kullanmaktadırlar (4,5,18).

Literatürde, sosyal anksiyete bozukluğu (2,13), dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (2-5,14,21), şizofreni (2,11,12) ve otizm spektrum bozukluğu (22,23) gibi bazı nöropsikiyatrik hastalıklarda bireyin/hastanın kendi-kendine beyin-davranış fonksiyonlarının düzenlenmesinde fNIRS-NF eğitimi kullanımına dayalı sınırlı sayıda araştırma bulunmaktadır. Bu derlemede, sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, yeme bozukluğu, şizofreni ve otizm spektrum bozukluğu hastalıklarında fNIRS-NF eğitiminin kullanımını imkânları incelenerek, bu hastalıkların tedavisi ve/veya semptomlarının hafifletilmesi veya olası sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Bu doğrultuda, derlemede Pubmed/MEDLINE, ScienceDirect, Web of Knowledge/Web of Science, EMBASE, EBSCOhost ve Scopus veri tabanlarında yayınlanmış olan güncel literatür verileri değerlendirilmiştir.

Nöropsikiyatrik Bozukluklarda fNIRS-NF Uygulamaları

1. Sosyal Anksiyete Bozukluğu

Sosyal anksiyete bozukluğu (SAB), günümüzde yaygın olarak gözlenen mental bozukluklardan biridir (24). SAB, negatif sosyal değerlendirilmenin (örneğin bireye gülünmesi) yoğun korkusu ile karakterize edilir ve bireyin sosyal ilişkilerini, çalışabilme yeteneğini ve günlük aktivitelerini bozmaktadır (25,26). Kaygılı bireylerde, dorsolateral prefrontal korteks (dlPFC: *dorsolateral prefrontal cortex*) fonksiyon bozukluğu, dikkat yanlılığına katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle Kimmig ve ark.'nın gerçekleştirdiği, bilateral dlPFC/inferior frontal girusu (IFG) hedefleyen pilot çalışmalarında, fNIRS-NF eğitiminin, SAB'na sahip bireylerde uygulanabilirliğini ve SAB'lu bireylerde bu eğitimin korku ile ilişkili dikkat yanlılığı üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Bu bireylere toplam 15 seanstan oluşan altı-sekiz hafta süren fNIRS-NF eğitimi uygulanmıştır. Bu eğitim sonrası, SAB olan bireylerin depresif semptomlarının yanı sıra, sosyal ve genel kişilik anksiyeteleri azalmış, böylece günlük yaşantılarındaki anksiyeteleri de hafifletmiş, sosyal tehdit sürecinde iyileşmeler saptanmıştır. Çalışma bulgularında, fNIRS-NF eğitim sonrası korku ile ilişkili uyaranlara karşı gelişen dikkat yanlılığı ve SAB semptomları önemli derecede azalırken, NF performansının bu hastalarda anlamlı derecede arttığı gözlenmiştir. Ayrıca SAB semptom

şiddetindeki özgün azalış yanında, NF performansındaki özgün artışın, beynin dikkat sistemindeki sosyal tehdit sinyallerine verilen yanıtların azalması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlara ek olarak çalışmada, fNIRS-NF eğitimi sonrası, sosyal tehdit işleme ile ilişkili beyin aktivitesinde bir değişiklik olmadığı, fakat sağ parietal sulcus, sağ inferior frontal girus ve sosyal anksiyete'deki değişim ile pozitif ilişkili suplementar motor korteks bölgelerindeki beyin aktivitelerinde değişiklikler olduğu belirlenmiştir. Fakat davranışsal etkiler ile düzenleme performansı arasında bir ilişki bulunmamıştır (13). Bu çalışmada, kontrol grubu eksikliği nedeni ile çalışmadan elde edilen sonuçların ön bilgiler olarak değerlendirilmesi öngörülmektedir (Tablo1).

Ehliş ve ark. çalışmalarında, SAB'na sahip hastalara, daha önceden Marx ve ark. (5) tarafından tanımlanmış olan fNIRS-NF eğitim protokolünü, haftada bir veya üç seans olmak üzere altı-sekiz hafta boyunca toplamda 15 seans uygulamışlardır. Fakat bu çalışmada uygulanan NF protokolünde, Marx ve ark.'larının (5) protokollerine ek olarak, korku ile ilişkili veya nötral bir içeriğe sahip arka planda dikkat dağıtıcı görüntüler içeren bir düzen oluşturulmuştur. Böylece SAB hastalarında korku ile ilişkili uyaranların varlığında bile ve özellikle dlPFC aktivitelerini kontrol etmeyi hastalara öğretmek için, protokolda arka plan görüntüsü dâhil edilmiş ve bu arka plan görüntüsü ile hastanın gerçek hayat ile ilgili bir tehdit oluştuğu zaman mümkün olduğunca daha iyi ve otomatik bir etki transferi sağlayabilmesi amaçlanmıştır. fNIRS-NF eğitim öncesi ve sonrasında dikkat yanlılıklarındaki değişiklikleri değerlendirmek için, sayısal emosyonel Stroop (korkusuz kelime içeriği kullanma) görevi ve bu görev ile ilişkisiz kakhaha algılama görevine dayalı testleri fNIRS kaydı ile eşzamanlı olarak kullanılmıştır. Ek olarak, NF eğitim süresi boyunca genel anksiyete yanı sıra sosyal anksiyete için kendini değerlendirme ölçütlerini kullanarak psikopatolojideki değişiklikleri belgelemek için psikometrik test uygulanmıştır. Bu çalışmada fNIRS-NF eğitiminin SAB'lu hastalar için oldukça yararlı bir şekilde kullanılabileceği gösterilmiştir. NF öncesi ve sonrası psikometrik ölçümlerin karşılaştırmasında, fNIRS-NF sonrası sosyal ve genel anksiyete semptomatolojisinde genel bir azalma bildirilmiştir. Bu bulgular fNIRS-NF eğitiminin genel olarak ümit verici bir tedavi yöntemi olabileceğini göstermesine karşın, çalışmada kontrol grubunun eksikliği nedeni ile bu verilerin sadece bir ön veri olabileceğini ve saptanan etkilerin tek başına fNIRS-NF'a dayandırılmayacağını göstermektedir. Ayrıca, bu pilot çalışma, fNIRS-NF yönteminin hem SAB'nda dikkat yanlılıklarının işlenmesinde dlPFC'in nedensel rolünü araştırmak için, hem de anksiyete bozuklukları için yeni, potansiyel olarak etkili tedavi yöntemleri geliştirmek için bir kapı açabileceğini düşündürmüştür (2) (Tablo1).

Tablo1. Nöropsikiyatrik bozukluklarda fNIRS-NF eğitimi ile ilişkin literatür çalışmaları ve sonuçları

Araştırmacı/ Yıl (Kaynak)	Hastalık Türü	Toplam örnek sayısı (n)	fNIRS feedback sinyal (oksi-Hb veya deoksi-Hb)	Eğitim Seans sayısı	Hedef beyin bölgesi	Mental strateji	Temel sonuçlar
Kimming ve ark./2019 (13)	SAB	SAB (n=12)	Oksi-Hb azalma Deoksi-Hb artma	15	Bilateral dIPFC/IFG	Görev-ilişkisiz görsel-işitsel kahkaha dizileri verilmiştir.	fNIRS-NF sonrası korku ile ilişkili uyaranlara karşı gelişen dikkat yanlılığı ve SAB semptomları önemli derecede azalırken, SAB hastalarında NF performansı anlamlı derecede artmıştır. Bu sonuçların, beynin dikkat sistemindeki sosyal tehdit sinyallerine verilen yanıtların azalması ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.
Ehlis ve ark./2018 (2)	SAB	SAB (n=14)	Oksi-Hb azalma Deoksi-Hb artma	15	Bilateral dIPFC	Korku ile ilişkili veya nötral içeriğe sahip dikkat dağıtıcı arka plan görüntüleri verilmiştir. Emosyonel Stroop görevi ve görev ilişkisiz kahkaha algılama ve psikometrik testler uygulanmıştır.	fNIRS-NF sonrası sosyal ve genel anksiyete semptomatolojisinde genel bir azalma bildirilmiştir.
Ehlis ve ark./2018 (2)	DEHB	DEHB (n=9)	Oksi- Hb artma Deoksi-Hb azalma	12	PFC	Herhangi bir talimat verilmemiştir.	fNIRS-NF sonrası, DEHB semptomlarında anlamlı düzelmeler saptanmıştır. Bu düzelmeler, altı aylık ebeveyn derecelendirmeleri takibine göre kararlı bir şekilde devam etmiş ve bu olumlu etkiler bilgisayarlı dikkat görevi üzerinde de gözlenmiştir.
Blume ve ark./2017 (3)	DEHB	DEHB (n=90)/ her bir grupta n= 30	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	15	dIPFC	Sanal gerçeklik (VR) ortamı uygulanmıştır.	VR ortamındaki fNIRS-NF ve EMG-BF eğitimlerinin DEHB'lu çocuklarda daha spesifik ve büyük etkiler oluşturabileceği belirlenmiştir. Çocukların okul performanslarının değerlendirilmesinde bu eğitim etkilerinin önemli olacağı da belirtilmiştir.

Araştırmacı/ Yıl (Kaynak)	Hastalık Türü	Toplam örnek sayısı (n)	fNIRS feedback sinyal (oksi-Hb veya deoksi-Hb)	Eğitim Seans sayısı	Hedef beyin bölgesi	Mental strateji	Temel sonuçlar
Hudak ve ark./2017 (4)	DEHB	DEHB (n=20)/ her bir grupta n=10	Oksi- Hb artma	8	Bilateral dlPFC/IFG	Sanal gerçeklik (VR) ortamı uygulanmıştır. NF boyunca yap/yapma (<i>go/no go</i>), n-geri (<i>n-back</i>) ve SSRT ön ve son testleri uygulanmıştır.	fNIRS-NF sonrası [HbO ₂] konsantrasyonunda artış ile eş zamanlı olarak yapma (<i>no go</i>) görevindeki komisyon hatalarında anlamlı azalmaya bağlı iyileşmeler gözlenmiştir. Bu anlamlı azalmalar davranışsal sonuçların hafifletilmesinde feedback parametreleri üzerindeki kontrolü sağlayabilme ile ilişkili bulunmuştur. NF uygulama ile SSRT reaksiyon süresi değişkeninde bir azalma saptanmıştır.
Marx ve ark./2015 (5)	DEHB	DEHB (n=27) /her bir grupta n=9	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	12	Bilateral dlPFC/IFG	Herhangi bir talimat verilmemiştir.	Öğretmenler ve ebeveynlerin değerlendirmesine göre, fNIRS-NF sonrası, DEHB semptomları azalmıştır. Bilgisayar temelli TAP sonucunda, NF sonrası anlamlı derecede iyileşmeler gözlenmiştir. DEHB semptom azalmalarında gruplar arasında anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir.
Mayer ve ark./2015 (14)	DEHB	DEHB (n=60) /her bir grupta n=20	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	30	PFC	EEG kayıtları sırasında, işitsel paradigmalarda, işitsel yap/yapma görevleri, yürütücü görevler sırasında ise çalışma belleği, yap/yapma ve kelime akıcılığı uygulanmıştır.	fNIRS-NF yönteminin daha fazla zaman etkili kendi-kendine düzenleme tedavisi olduğu belirlenmiştir. DEHB özelliklerinin bireyin olgunlaşması ile değişebileceğini bu nedenle çocukluk çağındaki kişilerden oluşan popülasyona ait fNIRS-NF verilerinin DEHB araştırmaları üzerinde yalnızca sınırlı bir etkiye sahip olabileceği bildirilmiştir.
Ehlis ve ark./2008 (21)	DEHB	DEHB (n=13) Sağlıklı (n=13)	Oksi- Hb artma Deoksi-Hb azalma	Bildirilmemiştir	Ventrolateral PFC	Klasik çalışma belleği (WM) görevleri (n- geri (<i>n-back</i>)) verilmiştir.	Özellikle “iki geri (2-back)” görev koşulu için fNIRS uygulaması ile DEHB’lu hastalarda, sağlıklı kontrol grubuna göre görev ilişkili [HbO ₂]’de artışın daha zayıf olduğu gösterilmiştir. Bu bulguya, DEHB’lu hasta grubunda omission hatalarında artışta eşlik etmiştir.
Balconi ve ark./2019 (11)	SZ	SZ (n=25)/ deney grubu (n=14), kontrol grubu (n=11)	Oksi- Hb artma	10	PFC	Psikolojik uyarılar (resim ‘değeri (<i>valence</i>)’ ve ‘uyarılma (<i>arousal</i>)’) ile gerçekleştirilmiştir.	Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, negatif resim uyarana yanıt olarak sağ taraftaki T2 grubunun [HbO ₂] seviyelerinin, pozitif resim uyarana yanıt olarak sol taraftaki T2 grubunun [HbO ₂] seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Fakat uyarılma için gruplar arasında anlamlı bir etki gözlenmemiştir.

Araştırmacı/ Yıl (Kaynak)	Hastalık Türü	Toplam örnek sayısı (n)	fNIRS feedback sinyal (oksi-Hb veya deoksi-Hb)	Eğitim Seans sayısı	Hedef beyin bölgesi	Mental strateji	Temel sonuçlar
Storchak ve ark./2019 (12)	SZ	SZ (n=1)	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	47	Bilateral posterior STG	AVH yaşadığı denemeler ve AVH yaşamadığı denemeler, AVH'ların başlamak üzere olduğunu hissettiğinde denemeler incelenmiştir. PANSS ve PSYRATS testleri uygulanmıştır.	Hastanın halüsinasyonları ve AVH'ları, fNIRS-NF seans sonrası azalmıştır. STG bölgesindeki nöral aktivite, AVH yaşadığı ve yaşamadığı denemeler sırasında aşağı doğru ([HbO2] azalma), AVH'ların başlamak üzere olduğunu hissettiğinde, yukarı doğru ([HbO2] artma) düzenlemiştir. AVH'ların hemen öncesinde hedef bölgedeki [HbO2] genliği sürekli artmıştır.
Ehlis ve ark./2018 (2)	SZ	SZ (n=3)	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	15	Bilateral posterior STG	Herhangi bir talimat verilmemiştir.	Nöral aktivitenin yukarı ([HbO2] artma) ve aşağı ([HbO2] azalma) düzenlenme oranına ait NF uygulamalarının, seanslar arasında başarılı şekilde büyük farklılıklar göstermesine karşın, bu tedavi başarı şansının %50 üstünde olmadığı gözlenmiştir.
Liu ve ark./2017 (22)	OSB	OSB (n=2) Sağlıklı (n=2)	Oksi- Hb artma	5	Frontal ve temporal yüz değerlendirme bölgeleri	Eğitim görevinde tekrarlanan şekilde, ev eşleştirme, yüz eşleme ve sürpriz ekran dönemleri uygulanmıştır.	fNIRS-NF eğitim sonrası, gerçek-FB alan katılımcılarda (özellikle OSB'lu da), sham-FB grubuna göre yüz tanıma performansında daha fazla iyileşme saptanmıştır.
Narita ve ark./2015 (23)	OSB	OSB (n=4)	Oksi-Hb artma & Oksi-Hb azalma	2	Sol PFC	NF eğitim görevi boyunca çalışma belleği (WM), çalışmayan belleği değiştirme görevi, stroop testi, öz değerlendirme testi ve ruh hali testleri uygulanmıştır.	fNIRS-NF eğitimi süresince PFC'deki kan oksijenizasyonunda ve ilişkili görev performanslarında (çalışma belleği, Stroop görev performansı) anksiyete ve ruh halinde iyileşmeler gözlemlenmiştir.

AVH: İşitsel sözel halüsinasyonlar (*auditory verbal hallucination*); **DEHB:** Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu; **Deoksi-Hb:** deoksihemoglobin; **dIPFC:** dorsolateral prefrontal cortex; **EEG:** elektroensefalografi; **EMG-BF:** electromiyografi-Biyofeedback; **FB:** feedback; **fNIRS:** fonksiyonel yakın kızıl ötesi spektroskopisi (*functional near-infrared spectroscopy*); **IFG:** inferior frontal girus; **NF:** nörofeedback (*neurofeedback*); **Oksi-Hb:** oksihemoglobin; **OSB:** Otizm-spektrum bozukluğu; **PANSS:** pozitif ve negatif sendrom ölçeği (*positive and negative syndrome scale*); **PFC:** prefrontal cortex; **PSYRATS:** psikotik belirti değerlendirme ölçeği (*psychotic symptom rating scale*); **SAB:** Sosyal anksiyete bozukluğu; **SSRT:** dur- işareti tepki süresi (*stop signal reaction time*); **STG:** superior temporal girus; **SZ:** Şizofren; **TAP:** dikkat performans testi (TAP: *test battery for attentional performance*); **VR:** sanal gerçeklik (*virtual reality*); **WB:** çalışma belleği (*working memory*); **YB:** Yeme bozukluğu

2. Dikkat Eksikliği-Hiperaktivite Bozukluğu

Dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu (DEHB), sosyal ve/veya akademik işlevlerde eksikliklere yol açan dikkatsizlik, hiperaktivite ve dürtüselliklerin temel semptomları ile karakterize edilmektedir (5). fNIRS ölçümlerine dayalı çalışmaların çoğunda, farklı yürütücü işlev görevlerinde, DEHB'lu çocuklar sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB'nda prefrontal aktivitenin azaldığı (27-30), birkaç çalışmada ise DEHB'nda prefrontal aktivitenin arttığı (31,32) bildirilerek DEHB'nda prefrontal işlev bozukluğu gözlenmiştir (33). Dolayısıyla beyinde prefrontal korteks (PFC: *prefrontal cortex*) DEHB'nda önemli bir role sahiptir (5). Çalışmaların çoğu, spesifik lateralizasyon yada belirgin bilateral eksiklikler olmadığını ifade ederken (21,27,28), yalnızca iki çalışma bu bozuklukların belirgin bir şekilde sağ lateral prefrontal korteks ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (29,34). Ehlis ve ark. fNIRS ile işlem belleği görevi süresince, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında DEHB'lu yetişkin bireylerin PFC'de, oksijenize hemoglobin konsantrasyonunda (oksihemoglobin) azalma ile DEHB'lu kişilerin işlem belleği görevinde zayıflamış performanslarının olduğunu saptamışlardır (21). Aynı sonuç, Negoro ve ark. tarafından renk-sözcük görevi süresince DEHB'lu çocuklarda inferior PFC için de gözlenmiştir (27). Dolayısıyla DEHB'lu çocuklarda yürütücü işlevler (EF: *executive functions*) ve davranışı iyileştirmek için anormal nörofizyolojik modelleri normalize etmenin amaçlanması gerektiği kabul edilmiştir (3). Bu nedenle fNIRS dayalı NF eğitimi, DEHB'lu çocuklarda davranışsal problemlerin nörofizyolojik bir korelasyon oluşturduğu varsayılan anormal beyin aktivitesini normalleştirmeyi hedeflemektedir (27) (Tablo1).

Ehlis ve ark. çalışmalarında, yukarıda ifade edilen DEHB'nun temelinde önemli bir role sahip olan PFC'ye odaklanarak, DEHB'lu hastalarda bilateral PFC'in yukarı (aktivasyon dönemi) ve aşağı (deaktivasyon dönemi) düzenlenmesini sağlamak için fNIRS-NF eğitim protokolünü uygulamışlardır. DEHB'lu çocuklarda (yaş aralığı:7-10) gerçekleştirilen bu pilot çalışmada, yalnızca 12 seans eğitimden sonra DEHB semptomlarında anlamlı derecede düzelmeler gözlenmiştir. Ayrıca, bu olumlu etkiler altı aylık takip süresinde (ebeveyn derecelendirmeleri) kısmen kararlı bir şekilde devam etmiş ve bu etkiler, bilgisayarlı dikkat görevi üzerindeki anlamlı düzelmeler ile birlikte gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışmada NF alanında gerçekleştirilecek gelişmelerin, özellikle fNIRS-NF eğitim senaryolarında, semptom-ilişkili düzelmeler üzerine odaklanılmasının, DEHB'nda tamamlayıcı bir tedavi seçeneği olarak değerlendirilebileceğini ileri sürmüşlerdir (2) (Tablo1).

Blume ve ark. çalışmalarında, klinik olarak DEHB tanısı almış çocukları, rastgele her bir grupta

30 çocuk olacak şekilde üç gruba ayırarak, bu çocuklara sanal gerçeklik (VR: *virtual reality*) ortamında fNIRS-dayalı NF, sanal gerçeklik (VR: *virtual reality*) ortamında elektromiyogram (EMG) dayalı biyofeedback (BF) veya iki boyutta (2D) fNIRS-dayalı NF eğitimlerini 15 seans uygulamışlardır. Dolayısıyla bu çalışmada, iki eğitim türü (VR'de fNIRS-NF ve VR'de EMG-BF) sanal gerçeklikteki sınıf ortamında gerçekleştirilmiştir. Böylece VR ortamındaki fNIRS-NF ve EMG-BF'in spesifik etkilerinin yanı sıra her iki eğitim türünde gözlenen yaygın etkilerin karşılaştırılması da hedeflenmiştir. Bu çalışmada, NF uygulaması öncesi ve sonrası altı aylık takip ile objektif olarak değerlendirilebilecek olan DEHB semptomları, kendi-kendine kontrol, yürütücü işlev (EF), yaşam kalitesi, okul performansı ve motor aktivite bileşenleri ebeveynler, öğretmenler ve çocuk raporları aracılığıyla ölçülerek değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularında, fNIRS-dayalı NF, bilateral dIPFC aktivite artışının artan oksihemoglobin ile aktivite azalışının ise azalan oksihemoglobin ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çalışmada DEHB'lu çocuklarda uygulanan NF eğitimlerinin etkinliği ile birlikte, bu eğitimlerin spesifik/sepesifik olmayan etkileri de tartışılmıştır. Bu tartışma sonucu, onlar 2D fNIRS-NF eğitimleri ile karşılaştırıldığında, VR sınıfı gibi doğal VR çevresinde fNIRS-NF ve EMG-BF eğitimlerinin DEHB'lu çocuklarda daha büyük etkiler oluşturacağını düşünmüşlerdir. Ek olarak bu çocukların okul performansları üzerinde VR çevresinde fNIRS-NF ve EMG-BF eğitimlerinin etkilerinin değerlendirilmesinin oldukça önemli olacağı da belirtilmiştir (3) (Tablo1).

Hudak ve ark. çalışmalarında, PFC aktivitesini düzenleme yeteneğini artırarak, okul çağındaki çocuklarda DEHB semptomlarını azaltma amacı taşıyan yeni bir NF uygulaması olan sanal bir sınıf ortamında (3) gerçekleştirilen fNIRS-dayalı frontal lobe NF yönteminin etkinliğini araştırmayı hedeflemişlerdir (4). Çalışmalarında oldukça dürtüsel genç yetişkinlerden oluşan fNIRS-dayalı frontal lob NF eğitimi alan deney grubu ve EMG-BF eğitimi alan kontrol gruplarına, iki hafta boyunca toplam sekiz eğitim seansları uygulamışlardır. Eğitim boyunca DEHB'lu bireylerin, baskın tepkinin ortaya çıkmasını ketleme becerisini ölçmeye duyarlı "yap/yapma (*go/no go*), n-geri (*n-back*) ve dur-ışareti tepki süresi (SSRT: *stop signal reaction time*)'ni" içeren ön ve son testleri gerçekleştirilerek kaydedilmiştir. Çalışmanın bulguları, NF eğitimine dayalı deney grubunda, prefrontal [HbO₂] konsantrasyonunda artış ile eşzamanlı olarak, inhibitör işlevlerdeki görevi ifade eden "yapma (*no go*)" görevindeki komisyon hatalarında anlamlı bir azalmaya bağlı olarak önemli iyileşmeler olduğunu göstermiştir. Ancak ilginç olarak benzer etkiler, EMG- BF dayalı eğitimi alan kontrol grubunda gözlenmemiştir. Böylece bu çalışmada, elde edilen kendi-kendine düzenleme (yani prefrontal

oksijenizasyonu gösteren geri besleme parametresinin gönüllü kontrolü) yeteneği, nörokognitif sonuç üzerine prefrontal kendi-kendine düzenlemenin etkisi olarak öne sürülen inhibitör kontroldeki iyileşmeler ile ilişkili bulunmuştur. Çünkü onlar çalışmalarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, fNIRS-NF eğitimi sonrası “yapma (*no go*)” denemeleri sırasında sol dIPFC’in (NF eğitilmiş bölgenin bir parçası) arttığını, fakat gruplar (fNIRS-NF eğitimi alan deney grubu ve EMG-BF eğitimi alan kontrol grubu) arasında temel bir fark gösterdiğini belirlemişlerdir. Bu durumun ise fNIRS-NF eğitimi öncesi deney grubunda azalan aktivite ile açıklanabileceğini ifade etmişlerdir (4). Bir çalışma belleği görevi sırasında, frontal bölgeler ve dil ile ilişkili beyin bölgeleri için yalnızca çok düşük (hissedilemeyecek) düzeyde azalmalar olduğunu bildiren Barth ve ark.’nın (35) çalışmaları ile uyumlu olarak, bu çalışmada da çalışma belleği görevi için herhangi bir NF etkisi bildirilmemiştir. Ayrıca, bu çalışma ile deney grubundaki (fNIRS-NF) bireylerin komisyon hatalarındaki anlamlı azalmanın (kontrol grubunda olmayan), davranışsal sonuçların hafifletilmesinde feedback kontrolünün öğrenilmesinin potansiyel önemini ifade eden feedback parametreleri üzerindeki kontrolü sağlayabilme yetenekleri ile güçlü bir şekilde ilişkili olduğu da saptanmıştır. Ek olarak, deney grubundaki bireylerde, SSRT’deki reaksiyon süresi değişkeninde bir azalma gözlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışma, muhtemelen frontal lob işlevinin güçlendirilmesi yoluyla dürtüsel davranışın azaltılmasında NF eğitim uygulamasının yararlı etkisini sergilemiştir. Klasik uygulanan NF eğitime sanal gerçeklik (VR) eklenmesi, eğitim durumunun ekolojik (çevresel) geçerliliğini ve semptomla ilişkisini geliştirmenin bir yoludur, böylece edinilmiş becerilerin gerçek hayata olumlu yönde taşınmasını etkilemektedir (4) (Tablo1).

Marx ve ark. çalışmalarında, DEHB olan çocuklarda NF eğitiminin semptomlar üzerindeki etkisini belirlemek amacıyla dIPFC hemodinamik beyin aktivitesindeki artış veya azalışı inceleyen fNIRS-NF, yavaş kortikal potansiyeller (SCP: *slow cortical potentials*) veya frekans bantlarındaki pozitif veya negatif kaymayı hedefleyen EEG-NF, kas aktivitesindeki artış veya azalışı inceleyen EMG-BF yöntemlerini kullanmışlardır. Bu NF eğitimlerinin her biri 12 seans olarak uygulanmış ve her bir grupta DEHB’lu çocukların (yaş aralığı: 7-10) semptomlarındaki değişimler 12 eğitim seansı öncesi ve sonrası olarak grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalar ile gerçekleştirilmiştir. Kullandıkları fNIRS-NF eğitim protokolünde dIPFC içinde kan oksijenizasyon seviyesine bağlı (BOLD) yanıtı ölçmüştür. Çalışma bulgularında, fNIRS-dayalı dIPFC eğitiminin 12 seansından sonra, DEHB semptomlarında anlamlı iyileşmeler gözlenmiştir. Çünkü fNIRS-NF eğitim sonrasında DEHB’lu çocukların bilgisayar temelli dikkat performans testlerinde (TAP: *test battery for attentional*

performance) anlamlı derecede düzelmeler saptanmıştır. Her biri 12 seanstan oluşan NF tedavi uygulamalarını (fNIRS-NF, EEG-NF, EMG-BF) içeren gruplar içinde karşılaştırma yapıldığında; seanslar sonrası, DEHB semptomlarındaki anlamlı azalmanın, öncelikle kontrol grubunda değerlendirilmeyen “yap/yapma (*go/no go*)” görevinin değerlendirildiği DEHB olan çocuklarda fNIRS-NF eğitiminde ve daha sonra benzer düzelmelerin EEG-NF ve EMG-BF uygulamalarında da gözlemlendiği belirlenmiştir. Böylece bu çalışmada, fNIRS-NF protokolünün, geleneksel EEG-NF protokolüne göre, DEHB için zamana göre etkin bir tedavi olabileceği düşüncesi ile potansiyel bir avantaja sahip olduğu ileri sürülmüştür. Öğretmen ve ebeveyn değerlendirmelerine göre, NF uygulaması ile DEHB grubu içinde DEHB puanları azalmıştır. DEHB ile ilişkili davranışsal semptomlar ve yaşam kalitesi (çocukların değerlendirmelerine göre) üzerine NF uygulamasının bir etkisi olmamıştır. fNIRS-NF uygulaması ile DEHB grubunda, “yap/yapma (*go/no go*)” görevi, reaksiyon zamanları (RT: *reaction time*), RT’larının değişkenliği, komisyon hataları, dikkat performans testlerinde (TAP) grup içinde azalmalar saptanmıştır. Kontrol grubunda ise, NF uygulaması ile DEHB puanlarında anlamlı bir azalma saptanmamıştır. fNIRS-NF eğitimi ile ilişkili davranış semptomları ve yaşam kalitesi arasında temel farklılıklar gözlenmiştir. Fakat bu çalışmada, gruplar (fNIRS-NF, EEG-NF, EMG-BF) arasında, DEHB’nun temel semptomlarındaki azalmalarda anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir. Bu nedenle, fNIRS-NF eğitimi dikkat ve inhibitör kontrolü geliştirerek DEHB semptomlarının azalmasına neden olurken, bu eğitimin spesifitesi henüz kanıtlanamamış olup, DEHB için klasik EEG-NF veya yerleşmiş tedavilere göre herhangi bir avantaj sağladığına dair kesin deliller ortaya konulamamıştır (5) (Tablo1).

Mayer ve ark. çalışmalarında yetişkin DEHB’na sahip (hiperaktif veya dikkatsiz tip, veya kombine olarak) popülasyonda, NF’in iki türünün (yavaş kortikal potansiyeller (SCP) feedback ve fNIRS-NF), nörofizyolojik parametreler ve semptomatoloji üzerine etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır. Ayrıca NF eğitimi öncesi nörofizyolojik parametrelerdeki sapmaları, ölçümlerin kararlılığını ve tedavi sonucunu değerlendirmek amacıyla aktif kontrol grubu olarak EMG-BF koşulu uygulanmış randomize olarak seçilmiş sağlıklı kontrol grubuna ait bireyler ile karşılaştırılma gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada NF/BF tedavi yöntemlerinin sonuçları, 30 tedavi seansı (her bir seansı yaklaşık 40 dakika süren) boyunca ve altı aylık takip süresinden sonra değerlendirilmiş ve daha sonra bu iki biyofeedback tedavi yöntemlerinin (SCP-feedback ve fNIRS-NF) etkileri karşılaştırılmıştır. Çalışma bulgularında, fNIRS-NF yönteminin daha fazla zaman etkili kendi-kendine düzenleme tedavisi olduğu belirlenmiştir. Ayrıca çalışmada, DEHB

özelliklerinin bireyin olgunlaşması ile değişebileceği, bu nedenle çocukluk çağındaki kişilerden oluşan popülasyona ait fNIRS-NF verilerinin DEHB araştırmaları üzerinde yalnızca sınırlı bir etkiye sahip olabileceği ve ek olarak SCP ve fNIRS-NF yöntemlerinin karşılaştırılmalı incelenmesinin, yetişkinlerde DEHB için tedavi türleri ve etkileri üzerine literatüre değerli görüşler kazandıracığı da ileri sürülmüştür (14) (Tablo1).

Ehlis ve ark. çalışmalarında, yetişkin DEHB'na sahip bireyler ile yaş ve cinsiyetleri uyumlu sağlıklı kontrol grubuna, çalışma belleği n-geri (*n-back*) paradigmasının yerine getirilmesi boyunca çok kanallı fNIRS-NF eğitimi uygulamışlardır. Çalışma bulgularında, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, DEHB'lu hastalarının ventrolateral PFC (çalışma belleği “*n-geri (n-back)*” görevinin yerine getirilmesi boyunca azalan aktivasyon gösteren beyin bölgesi) üzerine yerleştirilen NIRS kanallarında, görev ilişkili [HbO₂] konsantrasyon artışlarının azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgu, özellikle yüksek çalışma belleği yükünde “iki geri (*2-back*)’ye” sahip olan görev koşulu için belirgin bulunmuş ve bu bulguya DEHB'lu hasta grubunda omission hatalarında (dikkatin sürdürülmesindeki sorunlarla ilişkili atlama) artışa yönelik bir istatistiksel eğilim eşlik etmiştir. Başka bir deyişle analizler, özellikle “iki geri (*2-back*)” (gerçek çalışma belleği görevi) koşulu ve sag-sol NIRS optik sensör cihazının anterior-inferior kısımlarında bulunan kanallar için (yani ventro-lateral PFC bölgeleri üzerinde bulunur) sağlıklı kontrol grubundaki bireylerin [HbO₂] konsantrasyonundaki artışların DEHB'lu hastalarından daha güçlü olduğunu ortaya koymuştur. Sonuç olarak bu çalışmanın verileri, DEHB'lu hastalarında gözlenen PFC'deki işlev bozukluğu ve çalışma belleğindeki eksiklikleri ispatlamıştır (21) (Tablo1).

3. Yeme Bozuklukları

Gıda uyarı/alımı ve yeme bozuklukları (YB) bağlamında, fNIRS kullanımı göreceli olarak yeni bir uygulama alanıdır. Bu alanda yapılan çalışmalardan elde edilen başlıca bulgular, YB'lu hastalarda farklı bilişsel (*kognitif*) koşullar/uyaranlara bağlı olarak düşük frontal kortikal aktivasyon ve sağlıklı bireylerde farklı koşullar/uyaranlara (örn. gıda tadı, gıda aroması, koku gıda bileşenleri, beslenme/gıda bileşenlerinin yutulması ve gıda görüntüleri) bağlı olarak frontal ve temporal korteks üzerinde farklı aktivasyon modelleri içermesidir (36). Bugüne kadar YB'nun birkaç alt formu (AN: *anoreksiya nevroza*; BN: *bulimia nevroza*) fNIRS yöntemi ile araştırılmıştır (37-41). Bu çalışmalardan yalnızca bir çalışmada, AN'lı hastalarının görsel uyarana yüksek PFC aktivasyon yanıtı gösterdiği bildirilmiştir (37). Diğer dört çalışmada (38-41) ve fMRI literatür (43) verilerinde, yiyeceği görmeye yanıt olarak, normal ve anormal yeme davranışları arasında bazı nöronal farklılıklar bulunduğu ileri sürülmüştür. Bu nöronal

farklılıklar, sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında YB'lu hastalarda PFC, orbitofrontal korteks (OFC) ve frontotemporal bölgeleri içeren frontal bölgelerdeki görev ilişkili kan perfüzyonundaki farklılıklar olarak belirlenmiştir. Bu çalışmalarda, YB olan yetişkin ve ergen hastalar ile sağlıklı bireyler karşılaştırıldığında, YB ile ilgili davranışlar ile ilişkili olan daha küçük bölgesel hemodinamik değişiklikler gözlenmiştir (38-41, 43). Ayrıca, YB'na özgün davranışlar ve kişilik özellikleri ile ilişkilendirilen görevler sırasında, perfüzyonda bu bozukluğa özgün değişiklikler de saptanmıştır (9).

Sutah ve ark. çalışmalarında, YB olan ve olmayan katılımcılar arasında YB'larının semptomları ve kendi-kendine düzenlenmesi ile ilişkili prefrontal bölgenin işlev ve aktivitesini inceleyerek, YB'larının semptomatolojisini açıklığa kavuşturmayı amaçlamışlardır. Bu çalışmada, AN, BN ve sağlıklı kontrol gruplarından oluşan katılımcılara, fNIRS ile PFC [HbO₂] konsantrasyonu ölçümleri altında kendi-kendine düzenleme işlevlerini değerlendirmede; duyuşsal dikkat dağıtmada inhibitör süreci değerlendirmek için “işitsel dikkat dağıtıcı kelime akıcılığı görevi (WFT: *word fluency task*)” ve alışılmış davranış ve duygu üzerine kendi-kendine düzenleme kontrolünü değerlendirmek için “kasıtlı kaybı olan taş-kağıt-makas (RPST_{loss}: *rock paper-scissors task loss*)” olmak üzere iki bilişsel (kognitif) görev uygulanmıştır. Çalışma bulgularında, BN'lı hastalarda performans düşüklüğü ve aşırı aktivasyona sahip prefrontal modeller gözlenmiştir. Prefrontal aktiviteler, hasta gruplarında ve sağlıklı bireylerde, görev performansı ile orta derecede negatif bir ilişki göstermiştir. BN grubunda, duygu inhibisyonu görevi ve RPST_{loss} yoluyla WFT'deki bilişsel (*kognitif*) işlevlerin azaldığı görülmüş ve bu durumlara karakteristik prefrontal aktivitenin de eşlik ettiği saptanmıştır. Başka bir deyişle, BN'lı hastalarda kendi-kendine düzenleme ile ilişkili azalan bilişsel (*kognitif*) yetenekler ve karakteristik prefrontal aktivasyon modelleri, BN semptomları ile ilişkili bulunmuştur. Bu bulgular, BN'nın semptomları ile ilişkili prefrontal kendi-kendine düzenleme işlevinin yetersiz olduğunu ortaya koymuştur. BN grubuna ait sonuçlar, doğrudan gruplarda anlamlı farklılık göstermeyen fNIRS verileri yoluyla karakteristik bir aktivasyon modeli olarak prefrontal kan perfüzyonundaki değişikliklerin, anormal bilişsel (*kognitif*) işlevlere eşlik ettiğini ifade eden ikinci hipotezlerini desteklemiştir. Ek olarak, RPST_{loss}'da gözlenen hasta gruplarının (AN ve BN) prefrontal aktiviteleri, semptom ölçekleri ile pozitif ilişkili, sağlıklı kontrol grubunda ise orta derecede negatif ilişkili olarak belirlenmiştir. Bu bulgu, YB'na sahip hastalarının, kendi-kendine düzenleme ile ilişkili görev performanslarında görülen değişen bilişsel (*kognitif*) yeteneklere sahip olduğuna dair üçüncü hipotezlerini desteklemiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, fNIRS

yönteminde YB’nda kendi-kendine düzenleyebilme ile ilişkili olan PFC bölgesini incelemişler ve AN hastaları ile görevler sırasındaki performans veya perfüzyonda farklılıklar göstermeyen sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, BN hastalarında zayıf inhibisyonun, [HbO₂] değişiminin farklı modellerini gösterdiği ortaya konulmuştur. Böylece, dürtüsel ve kontrol eksikliği gibi genel tanımlanmış özelliklere sahip BN grubundaki hemodinamik değişikliklerin, bu gruptaki hastaların kendi-kendine düzenleme için gerekenden daha fazla çabayı yansıtabileceği, oysa AN grubunda ise hemodinamik değişikliklerin eksikliğinin ise kişilik özellikleri ve davranışlarını kontrol etme ve aşırı titiz davranmayı gösterebileceği ileri sürülmüştür (39). Bu araştırma, PFC’in, YB’nda NF için uygun bir hedef olduğunu ve düzenleme yönü (aşağı-düzenleme, yukarı-düzenleme) ile birlikte hedeflenen davranışsal yanıtın, muhtemelen farklı YB’ları arasındaki prefrontal bölgelerdeki farklılıklardan kaynaklanabileceğini düşündürmektedir (9).

Nagamitsu ve ark. çalışmalarında, çocukluk çağı AN’da bilişsel (*kognitif*) görev boyunca prefrontal hemodinamik değişiklikleri araştırmak için fNIRS’yi kullanarak hemoglobinin ([Hb]) konsantrasyon değişikliklerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada, AN’lı (yaş ortalamaları: 14,2) ve sağlıklı kontrol grubunu (yaş ortalamaları: 14,3) oluşturan kız çocukları incelenmiştir. WFT görevi boyunca [Hb] için dalga formları incelendiğinde iki grup arasında fark bulunmasına rağmen, görev performansları arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Kontrol grubunda, [total Hb] ve [oksi-Hb] artmış, fakat görevin başlangıcından sonra hemen azalmış ve görev bitiminden sonra ise dereceli olarak *baseline*-başlangıç seviyesine ulaşmıştır. AN hastalarında görev ve dinlenme dönemleri süresince [total Hb], [oksi-Hb] ve [deoksi-Hb]’nin değişmemiş veya az dalgalanmalar gösteren yanıt modelleri gözlenmiştir. Ayrıca AN grubunda, daha yüksek “Yeme Tutum Testi (EAT-26: *Eating Attitudes Test-26*)” skoru veren bireylerde, görev sırasında daha yüksek [oksi-Hb] gözlenmiştir. Fakat kontrol grubunda yüksek EAT-26 skoru veren bireylerde görev sırasında daha düşük [oksi-Hb] belirlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada, AN’lı çocuklarda WFT görevi boyunca beyin kan hacmindeki (CBV: *cerebral blood volume*) değişiklikleri değerlendirmede, fNIRS kullanılmıştır. Çalışma bulgularında, AN’lı çocuklarda, CBV değişiminin karakteristik modelinin, bilişsel (*kognitif*) görev sürelerince, farklı nöral aktivasyon modelleri gösterebileceği ortaya konulmuştur. Dolayısıyla fNIRS görüntüleme yönteminin, diğer nöropsikiyatrik bozukluklara sahip çocuklarda bilişsel (*kognitif*) görevlerin kortikal işlenmesini araştırma imkânı sağlayabileceği düşünülmektedir (38). Aynı araştırmacı grubunun diğer çalışmasında, AN’lı çocuklarda, vücut tipi, yüksek kalorili yiyecekler,

anne ve çocuk arasındaki bağlanma gibi hastalığa özgü semptomları ortaya çıkaracak faktörlerin görüntülenmesi sırasında, AN hastalarının her bir görev boyunca CBV değişiklikleri yönünden prefrontal aktivasyonları, fNIRS ile araştırılmıştır. Bu çalışmada, AN (yaş ortalamaları: 14,4) ve sağlıklı kontrol (yaş ortalamaları: 14,3) gruplarını oluşturan kız çocukları incelenmiştir. Her iki grupta, her bir semptomu ortaya çıkaracak faktörlerin görüntülenmesi sırasında, CBV’nin arttığı gözlenmiştir. Fakat zayıf ve obez vücut tipleri ve yüksek kalorili yiyecek görüntülerini izlerken, prefrontal kan hacmi artışları açısından, çocukluk çağı AN grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Öte yandan, anne-çocuk bağlanma görüntüleri izlerken prefrontal kan hacmindeki artışları, çocukluk çağı AN grubunda, kontrol grubundan anlamlı derecede daha fazla bulunmuştur. Bu sonuçlar AN grubunda prefrontal aktivasyonun, anne-çocuk arasındaki bağlanma görüntüleri ile ilişkili olabileceğini, fakat vücut tipi ve yüksek kalorili yiyecek görüntüleri ile ilişkili olmadığını ortaya koymuştur. Dolayısıyla anne ile bağlanma fotoğraflarının görüntülenmesinin, AN’lı bireylerin prefrontal bölgelerinin daha güçlü aktive olmasına neden olarak, çocukluk çağı AN patogenezinde bağlanma fonksiyonlarının önemli bir rol oynadığını ortaya koymuştur. Fakat vücut tipi ve yüksek kalorili yiyecek fotoğraflarının görüntülenmesinin, prefrontal bölgeleri daha az aktive etmesi de AN’nın temel özelliğini korumak için farklı beyin bölgelerinin önemli rollere sahip olabileceğini işaret etmektedir. Sonuç olarak bu çalışma, AN semptomlarının ortaya çıkmasını tetikleyici faktörlere bağlı olarak AN’lı çocuklarda prefrontal aktivasyon modellerinin farklılık gösterdiğini belirlemiştir. Bu nedenle araştırmacılar gelecek çalışmalarda çeşitli uyaranlar kullanarak fNIRS uygulamalarının, çocukluk çağı AN hastalığının bireysel bilişsel (*kognitif*) işlevlerinin belirlenmesini sağlayabileceğini ileri sürmüşlerdir (37).

Suda ve ark. çalışmalarında, YB’nda klinik semptomlar ile ilişkili olan frontal lob disfonksiyonunu açıklamak için YB’nun fonksiyonel nörogörüntülemesi için uygun olan fNIRS kullanarak, bilişsel (*kognitif*) görevler (semptom-ilişkili görev değil) süresince frontal lob fonksiyonunu incelemeyi amaçlamışlardır. Bölgesel hemodinamik değişiklikler, fNIRS kullanılarak sözel akıcılık görevi (VFT: *verbal fluency task*) (harf versiyonlu) boyunca YB’lu hastalar ve sağlıklı kontrol grubunda izlenmiş ve bu değişikliklerin klinik semptomlar ile ilişkileri EAT-26 ölçeği ile değerlendirilmiştir. Çalışma bulgularında, sağ frontotemporal ve bilateral orbito frontal bölgelerdeki hemodinamik değişiklikler, YB’na sahip grupta kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca sağ frontotemporal bölgelerdeki hemodinamik değişiklikler, EAT-26’da beslenme eğilim puanları ile negatif ilişkiliyken, sol

orbitofrontal bölgelerdeki değişikliklerin yeme kısıtlanması ve aşırı yeme puanları ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. YB'nun klinik semptomlarının, sağ frontotemporal korteks ile ilişkili olan beslenme eğilimi ve sol OFC ile ilişkili yeme davranışı problemleri olmak üzere iki bileşenden oluştuğu düşünülmüştür. Ayrıca bu araştırma YB'lu hastaların sözel akıcılığının (VFT), sağlıklı kontrol grubundakilerden farklı olmadığı, fakat VFT frontal lob disfonksiyonu ve YB semptomlarını yansıttığını da göstermiştir (40).

Uehara ve ark. çalışmalarında, AN veya BN'lı kadın hastalar ve kontrol olarak sağlıklı kadın bireylerde, bilişsel (*kognitif*) görevler boyunca beyin oksijenizasyon değişikliklerinin karakteristiklerini belirlemek için, WFT görevi boyunca çok kanallı fNIRS yöntemini kullanarak, göreceli [HbO₂] ve [Hb] konsantrasyon artışlarını ölçerek, gruplar arasında karşılaştırmışlardır. WFT görevi süresince, YB olan hastalar, daha düşük prefrontal aktivasyon ve dereceli [HbO₂] artışı göstermiştir. Frontal'de YB'lu hastaların, görev süresince [Hb] konsantrasyonları azalmıştır. Onlar, oksijenizasyon değişikliklerindeki spesifik modellerin, CBV için daha az temin ve talebi gösterebileceğini ifade etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada, NIRS yönteminin, beyin oksijenizasyon değişikliklerini ölçmenin yanı sıra, YB'nun nörofizyolojik özelliklerini anlamada oldukça yararlı bilgi verdiği gösterilmiş olup, YB'lu çocuklarda hipofrontaliteyi kanıtlamak için gelecekte korteksin tümünün eş zamanlı ölçümlerini sağlayan NIRS uygulamalarına dayalı çalışmaların geliştirilmesine ihtiyaç duyulduğu ileri sürülmüştür (41).

Yukarıda ifade edilen çalışmalarda (37-41), YB'nun alt formlarına bağlı olarak görev ilişkili olarak farklı nöral bölgelerin aktive olduğu ve YB'nun alt formları ve semptomlarına göre farklı uyarılara yanıt olarak değişen beyin oksijenizasyon modelleri sergilediği fNIRS yöntemi ile belirlenmiş olmasına rağmen, bu bozukluğun tedavisi ve semptomlarının giderilmesinde oldukça önemli olabileceği düşünülen fNIRS-NF eğitime yönelik literatürde herhangi bir uygulamaya henüz rastlanılmamıştır. Bunun nedeninin, fNIRS-NF yönteminin sınırlı uzaysal (*spatial*) çözünürlüğe sahip olması dezavantajı ile YB'nun AN türünde yeterli bilgi sunamayabileceğinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çünkü AN hastalarının beyinleri azalmış toplam gri madde hacmi ve artmış serebrospinal sıvı (BOS: beyin omurilik sıvısı) hacminden oluştuğundan, kafa derisi-korteks mesafesindeki artış nedeniyle sorun yaratabilmektedir (19,42). Ayrıca kafa derisindeki periferik perfüzyon (örneğin sempatik uyarılma nedeni ile), fNIRS okumalarının güvenilirliğini de etkileyebilmektedir. YB'nda tedavi ve araştırma aracı olarak nörofeedback'in değerlendirilmesinde, fNIRS'in duyarlılığını etkileyen kortikal atrofi ve periferik perfüzyon derecesi üzerine araştırmalar da önem taşımaktadır (9). Fakat Li ve ark.

çalışmalarında (44), YB ile ilişkili olduğu ifade edilen lateral OFC (IOFC) bölgesinin aktivasyonunu ve YB davranışını, fNIRS-NF eğitimi ile incelemişlerdir. Bu çalışmanın sonuçları ile, IOFC aktivasyonun bölgeye özgün düzenlenmesine fNIRS-NF yönteminin olanak sağlayabileceği ve davranış ile ilişkin alanları düzenleme potansiyeline sahip olabileceği gösterilmiştir. Dolayısıyla fNIRS-NF eğitiminin, psikiyatrik hastalıklarda OFC fonksiyon bozukluklarını düzeltmede umut verici bir yöntem olabileceği öngörülmektedir (44). Bunun yanı sıra, literatürde EEG-NF, rtfMRI-NF uygulamalarının da YB tedavisi için kullanıldığını gösteren araştırmalar bulunmaktadır (9, 16, 17).

4. Şizofren

Şizofreni (SZ), sosyal ve ilişkisel fonksiyon bozukluğu ile akıl yürütme, duygular ve davranışları etkileyen kronik ve şiddetli seyreden önemli bir nöropsikiyatrik sendromdur. Emosyonel/sosyal regülasyon sırasında prefrontal ve frontal bölgeler, merkezi beyin bölgeleridir. SZ hastalarında, sağlıklı bireylere göre, bilişsel (*kognitif*) ve emosyonel görevler boyunca prefrontal aktivasyonun azalması nedeniyle fonksiyonel hipofrontalite (*hypofrontality*) gözlenmektedir (11). Bu noktadan hareketle, Doi ve ark., SZ'de önemli ölçüde bozulmuş olan PFC'deki emosyonel işleyişin niceliğinin belirlenmesinde, fNIRS'nin oldukça uygun olduğunu bildirmişlerdir (45). Ayrıca Watanabe ve ark. frontal bölgedeki [HbO₂] değerlerinin, sosyal uyum derecesi ve hastalık şiddetini yansıttığını göstermişlerdir (46). Aslında artmış frontal aktivasyonu olan SZ hastaları, daha düşük frontal aktivasyon yanıtları olanlardan sosyal olarak daha uyumlu bulunmuşlardır. Görüntüleme yöntemleri, hem bilişsel (*kognitif*), hem de emosyonel alanlarda SZ'de bozulmuş frontal ağlar (*network*) hakkında literatüre katkı sağlıyor olmasına rağmen (11), SZ tedavisini izlemedeki klinik uygulamalar hala uyumsuz sonuçlar sunmaktadır.

Balconi ve ark. SZ hastalarından oluşan pilot çalışmalarında, emosyonel regülasyonu iyileştirmek için prefrontal nöral aktivite üzerinde fNIRS-NF eğitiminin etkinliğini araştırmışlardır. Bu çalışmada, eğitim protokolü olarak üç farklı kısımdan oluşan nörofizyolojik değerlendirme uygulanmıştır. Öncelikle frontopolar bölgeyi kaplayan fNIRS yoluyla NF eğitim öncesi ve sonrası emosyonel süreç ile ilişkili olan frontal beyin aktivitesini araştırmak için pasif emosyon görevi boyunca başlangıç değerlendirmesi (T0) gerçekleştirilmiştir. Uyarıların verilmesi ile birlikte, belirgin öznel emosyonel uyarılar değerlendirilmiştir. Daha sonra beş hafta boyunca uygulanan NF eğitim uygulamasının değerlendirilmesi (T1) sağlanmıştır. Bu uygulamayı takiben tedavi etkinliğini değerlendirmek için T0'da olduğu gibi ikinci bir değerlendirme (T2) gerçekleştirilmiştir. Deney grupları, iki dakikalık iki aralığa sahip yaklaşık 25 dakika süren 10 seanstan oluşan NF eğitimlerini

tamamlamışlardır. Böylece üç farklı değerlendirilmeden (T0, T1, T2) oluşan SZ hastaları randomize olarak deney ve kontrol grupları olarak iki gruba ayrılarak, her iki gruptaki hastalar için fNIRS-NF eğitiminin SZ hastaları üzerindeki olası etkileri karşılaştırılmıştır. Bu değerlendirmeler, pasif emosyonel görev boyunca fNIRS yoluyla hemodinamik parametrelerin kaydedilmesi ve psikolojik uyarılar (resim 'değeri' (*valence*) ve 'uyarılma' (*arousal*)) ile gerçekleştirilen öznel (yalnız hasta tarafından algılanan) değerlendirmelerden oluşmuştur. Davranışsal sonuçlar her iki gruptaki hastaların hem T0 hem de T1'deki resimlerin 'değerini' belirleyebildiğini göstermiştir. Fakat negatif duyguların daha işlevsel bir şekilde yönetildiği iddiasının bir sonucu olarak yalnızca deney grubunda, negatif ve pozitif uyarıların T0'a kıyasla T2'de daha pozitif değerler aldığı gösteren anlamlı etkileşim etkisi açığa çıkarılmıştır. Çünkü analiz setlerinde, fNIRS-NF öncesi ve sonrası, beyin aktivasyonu üzerine gösterilen resim değerliğinin (*valence*) etkisi incelenmiş ve resim değerlik etkisi değeri, pozitif ve negatif uyarılar için artan beyin aktivitesine sahip olarak anlamlı bir etki gösterirken, nötr uyarılar için negatif bir etki göstermiştir. Analiz sonuçlarında, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, hem negatif resim uyarısına yanıt olarak sağ taraftaki T2 grubunun [HbO₂] seviyelerinin, hem de pozitif resim uyarısına yanıt olarak sol taraftaki T2 grubunun [HbO₂] seviyelerinin arttığı belirlenmiştir. Fakat uyarılma (*arousal*) için gruplar arasında anlamlı bir etki gözlenmemiştir. Bu sonuçlar, nötr olanlara kıyasla pozitif ve negatif resimler için T2'deki deney grubunda daha da belirgin olan frontal bölgeler üzerinde artmış [HbO₂] seviyelerini gösteren görüntü verileri ile paralel bulunmuştur. Bu çalışmadan elde edilen ön veriler, emasyon süreci boyunca kendi-kendine düzenleme ve hastaların daha fazla farkındalık kazanmayı başarmasını sürdürmede, NF eğitiminin kullanımının faydalı olduğunu vurgulamaktadır (11) (Tablo1).

İşitsel özel halüsinasyonlar (AVHs: *auditory verbal hallucinations*) SZ'nin temel semptomlarından biridir ve bu halüsinasyonlar beyinin konuşma ile ilgili bölgesindeki artan aktivasyon ile ilişkilidir (47). Storck ve ark. bu semptomun azaltılmasını amaçlayan tedavi edici çalışmalarında, fNIRS-NF eğitimi kullanarak bilateral posterior superior temporal girus (STG)'un düzenlenmesini gerçekleştirmişlerdir. Bu eğitimde, SZ hastalarının mevcut olan AVH durumuna uyarlanmış bir tedavi protokolü geliştirmişlerdir. Çalışmalarında, altı yıllık paranoid şizofreni öyküsü olan, saatte birkaç kez farklı sesler duyan, acı verici şekilde AVH'lar gören bir kadın hastayı incelemişlerdir (12). Geliştirdikleri NF uygulamasından önce, hasta 15 seans fNIRS-NF eğitiminden oluşan NF pilot çalışmasına (2) katılmış, fakat hastanın nöral aktivite düzenlenmesini öğrenmede başarısız olduğu

gözlenmiştir. Eğitim seansları fronto-temporo-parietal alanları kapsayan iki prob seti ile sürekli dalga fNIRS sistemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Sekiz denemeli ve her biri iki feedback (FB) (nöral aktivitenin basitleştirilmiş feedback'i) ve iki transfer (TR) (düzenleme performansının koşullu feedback'i olmayan) bloklarından (FB, TR, FB, TR dizaynı) oluşan toplam 47 seans olarak uygulanmıştır. Feedback sinyal, kayıt öncesi *baseline*-başlangıç ile ilişkili bilateral posterior STG'un ortalama [HbO₂] genliği (amplitüdü) olarak verilmiştir. İşitsel halüsinasyonların nöral bağlantılarına karşı koymak için hastaya, beklerken beyin aktivitesini yukarı düzenleyici, halüsinasyon yaşarken ise beyin aktivitesini aşağı düzenleyici talimatlar verilmiştir. Hasta yukarı düzenlemede başarısız olmuştur. Bununla birlikte genlikler (amplitüdü), seanslar boyunca sıfırdan önemli ölçüde farklı olmasa da, aşağı doğru düzenleme için öğrenme etkisi bildirilmiştir, başka bir deyişle seanslar boyunca aktivasyonda anlamlı azalmalar saptanmıştır. Ayrıca fNIRS-NF eğitimi boyunca halüsinasyonlar azalmış, semptomlar düzelmiştir. Çünkü, hasta AVH yaşadığı denemeler (halüsinasyon denemeleri) ve AVH yaşamadığı denemeler (halüsinasyon dışı denemeler) sırasında, hedef bölgedeki nöral aktiviteyi aşağı doğru ([HbO₂] azalma) düzenlemiştir. Hasta AVH'ların başlamak üzere olduğunu hissettiğinde ('yakında' (*soon*)) denemeler), nöral aktiviteyi yukarı doğru ([HbO₂] artma) düzenlemiştir (12). 'Yakında' (*soon*) koşulu, STG içeren konuşma ile ilişkili bölgelerde AVH başlangıcından önceki deaktivasyonları göstermektedir (48). Ayrıca bu çalışmada 'pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS: *positive and negative syndrome scale*)' ve 'psikotik belirti değerlendirme ölçeği (PSYRATS: *psychotic symptom rating scale*)' içeren klinik değerlendirmelerden oluşan ilk NF seansından önce ön-test ve tüm seanslardan sonra son-test doldurulmuş ve yedi dakikalık fNIRS dinlenim durumu ölçümü gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmanın bulgularında, hastanın halüsinasyonları, 27. seansın sonra net bir şekilde azalmıştır. Davranışsal verilerin analizi ile AVH'ların önemli ölçüde azaldığı gösterilmiştir. Başarılı 'yakında' (*soon*) denemeleri ve toplam 'halüsinasyon' denemeleri arasında negatif bir ilişki belirlenmiştir. Bu sonuç ise, 'yakında' (*soon*) durumundaki tüm başarılı düzenlemenin, semptomların azalmasından sorumlu olabileceğini göstermiştir. Çalışmada, AVH'ların hemen öncesinde hedef bölgede [HbO₂] genliğinin (amplitüdü) sürekli artmasının, nöral aktivitenin telafisine yol açtığı ve halüsinasyonların ortaya çıkmasını engellediği düşünülmüştür. Ayrıca, fNIRS-NF eğitim süresi boyunca ve eğitimden sonra, semptomların öznel olarak azaldığı belirlenmiştir. İncelenen hastada, fNIRS-NF eğitiminden sonra seslerin kavramsallaştırılması değişmiştir. Çünkü bu hasta, NF eğitiminden önce

halüsinasyonların dışardan oluştuğuna inanırken, NF eğitiminden sonra halüsinasyonları uyandıran kişi olduğunu varsaymıştır. Bu bilişsel (*kognitif*) değişikliğin, semptomlar üzerinde daha derin ve uzun vadeli bir etkisi olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışma sonuçları, fNIRS-NF eğitiminin AVH'ları azaltmada ve ön-son dinlenme durum ölçümleri (başarılı ve başarısız NF denemeleri) arasındaki fonksiyonel bağlantı farklılıklarını gidermede, umut verici bir uygulama olduğunu, fakat bu etkileri genelleştirmek için SZ hastaları ile ilişkin kontrollü çalışmalara ihtiyaç bulunduğunu göstermektedir (12) (Tablo1).

Benzer şekilde Ehliş ve ark. da çalışmalarında, SZ hastalarında AVH'lar üzerine fNIRS-NF eğitiminin etkilerini araştırmayı amaçlamışlardır (2). Bu amaçla çalışmada, önceden tanımlanmış olan (49) ve yaygın olarak kullanılan AVH'ların nöral ilişkili olduğu STG aktivitesinin bilateral yukarı ve aşağı düzenlenmesini sağlayan protokol kullanılmıştır. Bu protokol, özellikle AVH'ların azalması olmak üzere klinik semptomların iyileşmesi ile sonuçlanabilen STG'taki nöral aktivasyonun aşağı-düzenlenmesinin ([HbO₂] azalma) öğrenilmesini desteklemektedir. Nöral aktivitenin hem yukarı hem de aşağı düzenlenmesinin yararlı olabileceğine dair kanıtlar olduğu için (50), bu çalışmada uygulanan NF eğitimi, her iki yöndeki düzenleme bloklarından oluşmuştur. Dolayısıyla Ehliş ve ark. 15 seanstan oluşan fNIRS-NF eğitim protokolünü paronoid şizofreni tanısı almış hastalara uygulamış ve bu hastalara ait ön verileri değerlendirmişlerdir. Bu çalışma bulgularında, yukarı ve aşağı düzenleme (yani aktivasyon ve deaktivasyon dönemleri) oranına ait NF uygulamalarının, seanslar arasında başarılı şekilde büyük farklılıklar göstermesine karşın, bu tedavi başarı şansının %50'nin üstünde olmadığı gözlenmiştir. Araştırmacılar tarafından çalışmada uygulanan NF protokolüne ilişkin çalışmanın iki farklı sınırlılığı ileri sürülmektedir. Bu sınırlılıklardan ilki, AVH'ların mevcut durumundan bağımsız olarak hastaların nöral aktivitelerini yukarı veya aşağı düzenlemeleri gerektiğini belirledikleri ve böylece öğrenmenin AVH belirtilerinin görülmesi ile ilişkili olmadığı zamanı belirleyen NF protokolü uygulanabilmesi gerekliliğidir. Diğer sınırlılık ise bu protokole, AVH'ların oluşumu ve algılanması ile ilgili nöral bağlar arasındaki ayrımın yapılmamış olmasıdır. Böylece onlar, gelecekte uygulanması hedeflenen eğitim protokolleri için, bu protokollerin daha çok bireye özgün yaklaşımlara yönelik olmasının gerekliliğini ileri sürmüşlerdir (2) (Tablo1).

5. Otizm Spektrum Bozukluğu

Otizm-spektrum bozukluğu (OSB), DSM-5 (Amerikan Psikiyatri Birliği Ruhsal Bozuklukların Tanısal ve İstatistiksel El Kitabı'nın beşinci baskısı) tanı ölçütlerine göre, sosyal etkileşim ve iletişimde eksiklikler ve sınırlayıcı davranışlar ile karakterize edilen heterojen bir nörogelişimsel bozukluktur. Bu

bozukluklar genellikle erken çocukluk dönemlerinde ortaya çıkmakta, kronik olma eğiliminde olarak etkilenen bireyin yaşamı boyunca önemli zorluklar ile ilişkili bulunmaktadır. OSB'nun temel semptomlarına yönelik çeşitli psikofarmakolojik ve davranışsal tedavi seçenekleri bulunmasına rağmen, bu tedavi yaklaşımlarının bazen istenmeyen yan etkileri ve riskleri gözlenmektedir. Bu nedenle son yıllarda nörofeedback uygulamaları, OSB olan çocuklarda girişimsel olmayan bir müdahale olarak artan şekilde ilgi odağı olmaya başlamıştır (22,51,52). Ayrıca girişimsel olmayan fNIRS görüntüleme yönteminin OSB'lu bireylerin işlevsel aktiviteleri süresince beyinlerindeki hemodinamik değişikliklerin tanımlanmasında önemli bilgiler sunduğu bilinmektedir (53,54). Bu nedenle NF yaklaşımı ve fNIRS'den elde edilen potansiyel biyobelirteçlerin kombinasyonuna dayanan fNIRS-NF eğitimi, tedavi edici bir müdahale olarak yeni ve gelişen bir yöntem olarak değerlendirilmektedir (54).

Yüz işlemede bozulma, OSB olan bazı bireylerde sosyal işlev bozukluklarına katkıda bulunabilmektedir. Bu nedenle Liu ve ark., OSB'nun olası tedavisi olarak fNIRS-NF eğitimi kullanmayı amaçladıkları çalışmalarında, otizmlilerde yüz-tanım eğitiminin etkilerini arttırmak için görev temelli [HbO₂]'nin kendi-kendine düzenlenmesine dayalı fNIRS-NF yaklaşımını uygulamışlardır. Bu çalışmada, iki OSB tanılı ve iki tipik olarak gelişen (TD: *typically developing*) sağlıklı olmak üzere toplam dört ergenden oluşan katılımcıların beyin aktiviteleri ve davranışsal performanslarını araştırma amaçlı olarak, bu katılımcılara gizli (örtük) olarak verilen yüz tanıma eğitim programı uygulanmış ve bu uygulama sonucu alınan ilk veriler değerlendirilmiştir. Bu katılımcılardan OSB'lu ve TD'li toplam iki bireye gerçek feedback (*real-FB*) verilirken, diğer ikisine sahte feedback (*sham-FB*) uygulanmıştır. Çalışma bulgularında, beş eğitim seansı sonrası gerçek-FB alan katılımcılarda (özellikle OSB'lu olanda), sham-FB grubuna göre yüz tanıma performansında daha fazla davranışsal gelişme gözlenmiştir. Bu sonuca göre OSB'lu çocuklarda fNIRS-NF eğitiminin tedavi edici etkileri arttırabileceği ileri sürülmüştür. Fakat bu çalışmada, sham feedback alan hastalarda da yüz tanıma gelişmeler saptanmıştır (22) (Tablo 1). Bu sonuçların sadece olgu temelli olması nedeniyle istatistiksel analize izin vermemesi ve daha fazla popülasyon verilerine dayalı gerçekleştirilecek klinik araştırmalar için bir ön veriler olarak değerlendirilebileceği göz önüne alınmalıdır.

Benzer şekilde Narita çalışmasında, OSB olan bireylerde fNIRS-NF yöntemini kullanarak, PFC aktivitesinin kontrolünü sağlamayı amaçlamıştır. Bu çalışmada fNIRS-NF eğitimi, OSB olan hastaya her bir seansı yedi denemeden oluşan iki seans şeklinde uygulanmıştır. Dokuz ay boyunca 14 eğitim sonrasında, görev süresince vakaların PFC'deki [HbO₂] seviyelerinde artma eğilimi

gözlenirken, dinlenim durumundaki [HbO₂]'de azalma eğilimi saptanmıştır. [HbO₂] ve [Hb]'in zamansal değişime (dt) göre grafiyi çizilerek, NF'deki kendi-kendine uyarılmaya yanıt olarak, PFC kan oksijenizasyonunda kısmen iyileşme olduğu gözlenmiştir. Ayrıca bu çalışmada, NF eğitimi ve kontrol takip süreleri boyunca, çalışma belleği ve çalışmayan belleği değiştirme görevi, stroop testi, öz değerlendirme testi ve ruh hali testlerinin ortalama değerlerinin iyileşmiş olduğu da ortaya konulmuştur (23).

Yukarıdaki çalışmaların (22,23) yanısıra, fNIRS'nin pragmatik uygulamasında, fNIRS-NF eğitiminin teknik olarak gelişmemiş olması, hemodinamik veriler için standardize analizlerin eksikliği, OSB gelişimi için yüksek risk taşıyan bebeklerden elde edilen biyobelirteç eksikliği gibi bazı problemlerin olduğu ileri sürülmektedir. Bu nedenle, öncelikle OSB tanı ve tedavisi için kabul edilebilir doğrulukta uygun fizyolojik biyobelirteçleri keşfetmek ve klinik ortamdaki güvenilirliklerini iyileştirmeye çaba gösterilmesi gerektiği vurgulanmıştır. Tüm bu çabaların, OSB'nun gelecekteki tedavi edici müdahalelerde rol oynayarak fNIRS'ne dayanan bir nörofeedback tekniğinin geliştirilmesini destekleyeceği düşünülmektedir (54).

SONUÇ

Literatürdeki güncel araştırmalar incelendiğinde, fNIRS-NF eğitiminin bazı nöropsikiyatrik bozuklukların (sosyal anksiyete bozukluğu, dikkat eksikliği-hiperaktivite bozukluğu, yeme bozuklukları, şizofren, otizm spektrum bozukluğu) tedavisinde ve kinik yönetiminde (hastalık semptomlarının giderilmesi ve/veya hafifletilmesinde) gelecekte oldukça önemli bir yere sahip olabileceği ve alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılabilirliği düşünülmektedir. Çünkü bu araştırmalar, normal davranışsal, patolojik,

psikiyatrik ve nörolojik koşulları düzenlemek için uygulanabilirliğe sahip fNIRS-NF eğitimi ile birey/hastanın nöropsikiyatrik bozukluk türüne özgün farklı kortikal beyin bölgelerinden gelen hemodinamik sinyallerini kendi-kendine düzenleyebileceğini göstermiştir. Bilimsel araştırmalar ve klinik uygulamalar için fNIRS-NF eğitimi, diğer NF uygulamalarına göre, nöropsikiyatrik bozukluk türüne özgü lokalize beyin bölgesini daha net hedefleyebilmesi, göreceli olarak düşük maliyetli olması, kullanımının kolay olması, hareket artefaktlarına karşı daha sağlıklı ölçümler vermesi, yüksek zamansal (*temporal*) çözünürlüğe sahip olması, ihtiyaç duyulduğunda tekrar edilebilme imkanı vermesi gibi avantajlara sahiptir. Fakat bu NF eğitiminin, subkortikal beyin bölgelerinin eğitilmesini önleyen düşük uzaysal (*spatial*) çözünürlüğe ve fNIRS okumalarının güvenilirliğinin kafa derisindeki periferik perfüzyonu etkileyebilmesi dezavantajlarına sahip olması nedeni ile yeme bozuklukları gibi bazı nöropsikiyatrik bozukluklarda sınırlı kullanımı nedeniyle, bu problemlerin gelecek çalışmalar ile aşılmasına ihtiyaç duyulduğu görülmektedir. fNIRS-NF eğitiminin uzun vadeli kalıcı olabilecek klinik faydalarının sağlanabilmesi, her bir nöropsikiyatrik bozukluğun nörofizyolojik, nöropsikolojik, nörokognitif ve davranış temellerine dayalı olarak incelenebilmesi, bireye/hastaya özgün tanımlanmış net NF eğitim protokollerinin belirlenebilmesi, bu eğitiminin spesifik olmayan etkilerinin (psikolojik/placebo etkisi) değerlendirilebilmesi, hastalık ile ilişkili beyin-davranış mekanizmalarına dayalı olarak tüm beyin ağlarına (*network*) özgün NF tedavi etki mekanizmaları ve etki sürelerinin tanımlanabilmesi için daha fazla vaka ve uygun kontrol grupları içeren, farklı uyarılar/görev uygulamaları ve farklı ortamların (sanal gerçeklik ortamı vb) etkilerinde daha geniş çaplı araştırmalar yapılması hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Macnab A. Biomedical applications of near infrared spectroscopy. In Barth A, Haris PI, eds. Biological and Biomedical Infrared Spectroscopy, Amsterdam, Netherlands: IOS Press, 2009; 2:355-402.
2. Ehliş AC, Barth B, Hudak J, et al. Near-infrared spectroscopy as a new tool for neurofeedback training: applications in psychiatry and methodological considerations. Jpn Psychol Res. 2018; 60 (4):225-41.
3. Blume F, Hudak J, Dresler T, et al. NIRS-based neurofeedback training in a virtual reality classroom for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2017; 18:41.
4. Hudak J, Blume F, Dresler T, et al. Near-infrared spectroscopy-based frontal lobe neurofeedback integrated in virtual reality modulates brain and behavior in highly impulsive adults. Front Hum Neurosci. 2017; 11:425.
5. Marx AM, Ehliş AC, Furdea A, et al. Near-infrared spectroscopy (NIRS) neurofeedback as a treatment for children with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD)-a pilot study. Front Hum Neurosci. 2015; 8:1038.
6. Kober SE, Wood G, Kurzman J, et al. Near-infrared spectroscopy based neurofeedback training increases specific motor imagery related cortical activation compared to sham feedback. Biol Psychol. 2014; 95:21-30.
7. Mihara M, Hattori N, Hatakenaka M, et al. Near-infrared spectroscopy-mediated neurofeedback enhances efficacy of motor imagery-based training in poststroke victims: a pilot study. Stroke. 2013; 44 (4):1091-8.
8. Okumura Y, Kitaa Y, Omori M, et al. Predictive factors of success in neurofeedback training for children with ADHD. Dev Neurorehabil. 2019;22(1):3-12.

9. Bartholdy S, Musiat P, Campbell IC, et al. The potential of neurofeedback in the treatment of eating disorders: a review of the literature. *Eur Eat Disord Rev.* 2013; 21 (6): 456–63.
10. Takizawa R, Fukuda M, Kawasaki S, et al. Neuroimaging-aided differential diagnosis of the depressive state. *Neuroimage.* 2014; 85(1):498-507.
11. Balconi M, Vanutelli ME. Neurofeedback intervention for emotional behavior regulation in schizophrenia: new experimental evidences from optical imaging. *NeuroRegulation.* 2019; 6(2):71-80.
12. Storchak H, Hudak J, Haeussinger FB, et al. Reducing auditory verbal hallucinations by means of fNIRS neurofeedback—a case study with a paranoid schizophrenic patient. *Schizophr Res.* 2019; 204:401-3.
13. Kimmig AS, Dresler T, Hudak J, et al. Feasibility of NIRS-based neurofeedback training in social anxiety disorder: behavioral and neural correlates. *J Neural Transm (Vienna).* 2019;126(9):1175-85.
14. Mayer K, Wyckoff SN, Fallgatter AJ, et al. Neurofeedback as a nonpharmacological treatment for adults with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2015; 16:174.
15. Bahadır A. Travma sonrası stres bozukluğunun tedavisinde EEG-dayalı nörofeedback yönteminin kullanımı. *DÜ Sağlık Bil Enst Derg.* 2020;10(1):123-30.
16. Imperatori C, Mancini M, Marca GD. Feedback-based treatments for eating disorders and related symptoms: a systematic review of the literature. *Nutrients.* 2018; 10:1806.
17. Dalton B, Campbell IC, Schmidt U. Neuromodulation and neurofeedback treatments in eating disorders and obesity. *Curr Opin Psychiatry.* 2017; 30(6):458-73.
18. Thibault RT, Lifshitz M, Raz A. The self-regulating brain and neurofeedback: experimental science and clinical promise. *Cortex.* 2016; 247-61.
19. Ehlis AC, Schneider S, Dresler T, et al. Application of functional near-infrared spectroscopy in psychiatry. *Neuroimage.* 2014; 1: 478–88.
20. Leff DR, Orihuela-Espina F, Elwell CE, et al. Assessment of the cerebral cortex during motor task behaviours in adults: a systematic review of functional near infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *Neuroimage.* 2011;54(4):2922–36.
21. Ehlis AC, Bähne CG, Jacob CP, et al. Reduced lateral prefrontal activation in adult patients with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD) during a working memory task: a functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) study. *J Psychiatr Res.* 2008; 42(13): 1060– 7.
22. Liu N, Cliffer S, Pradhan AH, et al. Optical-imaging-based neurofeedback to enhance therapeutic intervention in adolescents with autism: methodology and initial data. *Neurophotonics.* 2017; 4(1):011003.
23. Narita N. Application of NIRS as a non-invasive and supportive tool for autism spectrum disorders. *Trans Jpn Soc Med Biol Eng.* 2015; 53(Supplement):366-8.
24. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century *Dialogues. Clin Neurosci.* 2015; 17(3):327–35.
25. Havranek M, Volkart F, Bolliger B, et al. The fear of being laughed at as additional diagnostic criterion in social anxiety disorder and avoidant personality disorder. *Plos One.* 2017; 12(11): e0188024.
26. Morrison AS, Heimberg RG. Social anxiety and social anxiety disorder. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013; 9:249–74.
27. Negoro H, Sawada M, Iida J, et al. (2010). Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2010; 41(2):193–203.
28. Inoue Y, Sakihara K, Gunji A, et al. Reduced prefrontal hemodynamic response in children with ADHD during the Go/NoGo task: a NIRS study. *NeuroReport.* 2012;23(2):55–60.
29. Xiao T, Xiao Z, Ke X, et al. Response inhibition impairment in high functioning autism and attention deficit hyperactivity disorder: evidence from near-infrared spectroscopy data. *PLoS One.* 2012; 7:e46569.
30. Matsuda G, Hiraki K. Sustained decrease in oxygenated hemoglobin during video games in the dorsal prefrontal cortex: a NIRS study of children. *Neuroimage.* 2006; 29(3):706–11.
31. Weber P, Lütseh J, Fahrenstich H. Cerebral hemodynamic changes in response to an executive function task in children with attention-deficit hyperactivity disorder measured by near-infrared spectroscopy. *J Dev Behav Pediatr.* 2005; 26(2):105–11.
32. Jourdan-Moser S, Cutini S, Weber P, et al. Right prefrontal brain activation due to Stroop interference is altered in attention-deficit hyperactivity disorder: a functional near-infrared spectroscopy study. *Psychiatry Res.* 2009;173(3):190–5.
33. Vanderwert RE, Nelson CA. The use of near-infrared spectroscopy in the study of typical and atypical development. *Neuroimage.* 2014;85(1):264–71.
34. Yasumura A, Inagaki M, Hiraki K. Relationship between neural activity and executive function: an NIRS study. *ISRN Neurosci.* 2014; 734952.
35. Barth B, Strehl U, Fallgatter AJ, et al. Near-infrared spectroscopy based neurofeedback of prefrontal cortex activity: A proof-of-concept study. *Front Hum Neurosci.* 2016;10: 633.
36. Val-Laillet D, Aarts E, Weber B, et al. Neuroimaging and neuromodulation approaches to study eating behavior and prevent and treat eating disorders and obesity. *Neuroimage: Clinical.* 2015; 8:1-31.

37. Nagamitsu S, Yamashita F, Araki Y, et al. Characteristic prefrontal blood volume patterns when imaging body type, high-calorie food, and mother–child attachment in childhood anorexia nervosa: a near infrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 2010; 32 (2): 162–7.
38. Nagamitsu S, Araki Y, Ioji T, et al. Prefrontal brain function in children with anorexia nervosa: a near-infrared spectroscopy study. *Brain Dev.* 2011; 33 (1): 35–44.
39. Sutoh C, Nakazato M, Matsuzawa D, et al. Changes in self-regulation-related prefrontal activities in eating disorders: a near infrared spectroscopy study. *PLOS One.* 2013; 8 (3): e59324.
40. Suda M, Uehara T, Fukuda M, et al. Dieting tendency and eating behavior problems in eating disorder correlate with right frontotemporal and left orbitofrontal cortex: a near-infrared spectroscopy study. *J Psychiatr Res.* 2010; 44 (8): 547–55.
41. Uehara T, Fukuda M, Suda M, et al. Cerebral blood volume changes in patients with eating disorders during Word fluency: a preliminary study using multi-channel near infrared spectroscopy. *Eat Weight Disord.* 2007; 12 (4): 183–90.
42. Van Den Eynde F, Suda M, Broadbent H, et al. Structural magnetic resonance imaging in eating disorders: a systematic review of voxel-based morphometry studies. *Eur Eat Disord Rev.* 2012; 20(2): 94–105.
43. García-García I, Narberhaus A, Marqués-Iturria I, et al. Neural responses to visual food cues: insights from functional magnetic resonance imaging. *Eur Eat Disord Rev.* 2013; 21 (2): 89–98.
44. Li K, Jiang Y, Gong Y, et al. Functional near-infrared spectroscopy-informed neurofeedback: regional-specific modulation of lateral orbitofrontal activation and cognitive flexibility. *Neurophoton.* 2019; 6(2):025011.
45. Doi H, Nishitani S, Shinohara K. NIRS as a tool for assaying emotional function in the prefrontal cortex. *Front Hum Neurosci.* 2013; 7:770.
46. Watanabe Y, Urakami T, Hongo S, et al. Frontal lobe function and social adjustment in patients with schizophrenia: near-infrared spectroscopy. *Hum Psychopharmacol.* 2015; 30(1): 28–41.
47. Allen P, Modinos G, Hubl D, et al. Neuroimaging auditory hallucinations in schizophrenia: from neuroanatomy to neurochemistry and beyond. *Schizophr Bull.* 2012; 38(4): 695–703.
48. Diederer KJM, Neggers SFW, Daalman K, et al. Deactivation of the parahippocampal gyrus preceding auditory hallucinations in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2010; 167(4): 427–35.
49. McCarthy-Jones S. *Hearing voices: The histories, causes and meanings of auditory verbal hallucinations.* New York, NY: Cambridge University Press. 2012a.
50. McCarthy-Jones S. Taking back the brain: Could neurofeedback training be effective for relieving distressing auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2012b; 38(4):678–82.
51. Woolfenden S, Sarkozy V, Ridley G, et al. A systematic review of the diagnostic stability of Autism Spectrum Disorder. *Res Autism Spectr Disord.* 2012; 6(1):345-54.
52. Worley JA, Matson JL. Comparing symptoms of autism spectrum disorders using the current DSM-IV-TR diagnostic criteria and the proposed DSM-V diagnostic criteria. *Res Autism Spectr Disord.* 2012; 6(2):965-70.
53. Liu T, Liu X, Li Y, et al. Assessing autism at its social and developmental roots: A review of Autism Spectrum Disorder studies using functional near-infrared spectroscopy. *Neuroimage.* 2019; 185:955-67.
54. Zhang F, Roeyers H. Exploring brain functions in autism spectrum disorder: A systematic review on functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) studies. *Int J Psychophysiol.* 2019; 137:41-53.