

MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME TEMELLİ FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK YÖNTEMLERİ

MAGNETIC RESONANCE IMAGING BASED FUNCTIONAL CONNECTIVITY METHODS

Emre HARI¹ , Ulaş AY¹ , Hüden NEŞE² , Ali BAYRAM¹ , Tamer DEMİRALP³ 

¹İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²Boğaziçi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği Enstitüsü, Kandilli, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi, Çapa, İstanbul, Türkiye

ORCID IDs of the authors: E.H. 0000-0002-8329-5507; U.A. 0000-0001-7896-3681; H.N. 0000-0001-7646-2875; A.B. 0000-0002-6588-3479; T.D. 0000-0002-6803-734X

Cite this article as: Hari E, Ay U, Nese H, Bayram A, Demiralp T. Magnetic resonance imaging based functional connectivity methods. J Ist Faculty Med 2020;83(1):71-80. doi: 10.26650/IUITFD.2019.0072

ÖZET

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) verilerine dayanan fonksiyonel bağlantısallık analizleri beyin araştırmalarında önemli bir yer kazanmıştır. Özellikle dinlenme durumunda beynin büyük ölçekli nörokognitif ağlarının ortaya koyulabilmesi ve bunların hastalıklardaki değişimlerinin gösterilebilmesi bu araştırma yöntemine olan ilgiyi artırmıştır. Öte yandan, genel hatlarıyla birbirine benzer olsa da detayda farklılaşan sonuçlar üreten alternatif fonksiyonel bağlantısallık hesaplama yaklaşımları mevcuttur. Fonksiyonel nörogörüntülemenin etkin kullanımı için bu farklı yaklaşımların, ele alınan problem ve incelenen popülasyona bağlı olarak beynin büyük ölçekli ağlarının yapısal örüntülerini ve işlevlerini ortaya koymaktaki güçlü ve zayıf yönlerinin anlaşılması gereklidir. Bu çerçevede, hipotez testi için literatürden kaynaklı anatomik ilgi alanlarının seçimine dayanan tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi daha güçlü bir yaklaşımken, keşifçi araştırmalarda tümüyle veri güdümlü olan bağımsız bileşen analizi (BBA) tüm beyin verisini tarafsız değerlendirme olanağı sunmaktadır. Yöntemler arasındaki diğer önemli ayrım, grup analizleri için incelenen beyinlerin anatomik olarak ortak bir şablon üzerinde karşılaştırılması veya anatomik tanımlamaların her beynin kendi mekânsal koordinatlarında gerçekleştirilmesidir. Beyinde büyük ölçekli deformasyonlara yol açan patolojilerde ikinci yolun seçimi başarımı büyük ölçüde artırırken, büyük ölçekli sağlıklı katılımcı veri kümelerinden normatif sonuçlar çıkartmak için ilk yaklaşım daha avantajlı olabilir. Son olarak, bireysel koordinatlar da kortekse ilişkin anatomik tanımlamaların gerçekleştirilmesinde hacim veya yüze dayalı yaklaşımlar da fonksiyonel bağlantısallık çalışmalarının sonuçlarını önemli ölçüde etkilemektedir. Bu derlemede, fonksiyonel bağlantısallık hesaplama yaklaşımları bu üç perspektiften ele alınarak karşılaştırılacaktır.

Anahtar Kelimeler: Fonksiyonel nörogörüntüleme, fonksiyonel bağlantısallık, entrensek bağlantısallık ağları, tohum temelli korelasyon analizi, bağımsız bileşen analizi, kortikal parselasyon

ABSTRACT

Functional connectivity analyses based on functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) data have gained an important place in brain research. There are alternative functional connectivity estimation approaches, which, despite the similarity of the overall results, produce significant differences in their details. For effective use of the functional connectivity metrics, the strengths and weaknesses of various approaches need to be well understood. While the seed-based functional connectivity analyses based on the selection of those anatomic regions of interest derived from the literature represent a stronger approach for hypothesis testing, the independent component analysis (ICA) as a data-driven approach provides an unbiased evaluation possibility for exploratory data analysis. Another difference between the methods is related to group analyses in terms of registering individual brains to a common template or implementing anatomical definitions on the spatial coordinates of individual brains. While the latter increases the success in studies on pathologies that lead to large-scale brain deformations, the former may be advantageous for deriving normative results from large data sets. Lastly, volume vs surface-based approaches for the definition of cortical anatomy in the individual space also significantly affect the results of functional connectivity analyses. In this review, functional connectivity estimation methods will be compared by evaluating them using these three perspectives.

Keywords: Functional neuroimaging, functional connectivity, intrinsic connectivity networks, seed-based correlation analysis, independent component analysis, cortical parcellation

İletişim kurulacak yazar/Corresponding author: demiralp@istanbul.edu.tr

Başvuru/Submitted: 05.09.2019 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 14.10.2019 •

Son Revizyon/Last Revision Received: 15.10.2019 • **Kabul/Accepted:** 21.10.2019 • **Online Yayın/Published Online:** 24.10.2019

©Telif Hakkı 2020 J Ist Faculty Med - Makale metnine jmed.istanbul.edu.tr web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2020 by J Ist Faculty Med - Available online at jmed.istanbul.edu.tr

GİRİŞ

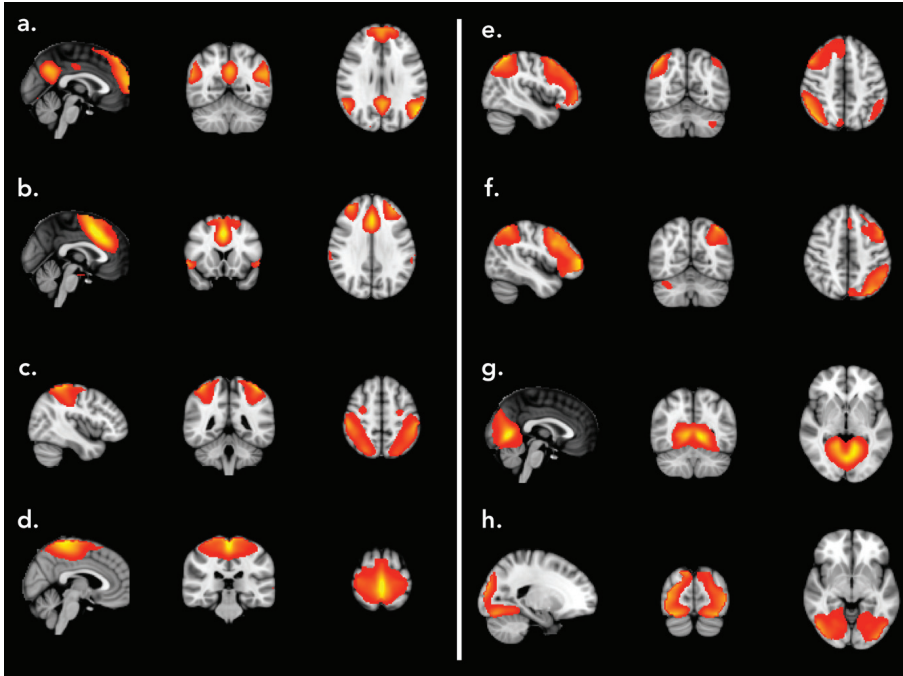
Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ölçümleri, MRG'de kan oksijenlenme seviyesine bağlı (İng.: blood oxygen level dependent, BOLD) görüntüler üreten gradyan eko-eko planar görüntüleme (İng: gradient echo-echo planar imaging, GE-EPI) sekansı ile yapılır. Nöral aktivite tarafından tetiklenen yerel kan akımındaki artış yoluyla yükselen kan oksijenlenme seviyesi, ardışık olarak ölçülen fonksiyonel MR görüntülerinin oluşturduğu zaman serilerindeki sinyal artışı ile tespit edilir ki bu yöntemle nöral aktivitenin dolaylı ve ikincil bir ölçümü yapılmış olur (1).

BOLD sinyalinde %1 ila %3 arası değişime neden olan ve 5-6 sn. gecikmeli ortaya çıkan dış uyaran kaynaklı hemodinamik yanıtı ek olarak, dış uyardan bağımsız entrensek yavaş salınımlar (0,01 – 0,1 Hz) da izlenebilmektedir (2). Son yıllarda yapılan çalışmalar bu salınımların nöral aktivite kaynaklı olduğu yönünde bulgular sunmuş (3) ve dinlenme durumu fonksiyonel MR çekimlerinde farklı anatomik bölgelere ait yavaş BOLD salınımlarının birbirleriyle benzer zamansal örüntüler içerdiği saptanmıştır. Kan akımının birlikte artıp azalmasının ilgili alanların birbiriyle işlevsel olarak etkileştiğine işaret edebileceğinden yola çıkılarak beyin bölgeleri arasında fonksiyonel bağlantısallık (İng.: functional connectivity) kavramı ortaya çıkmış, Pearson korelasyon katsayıları kullanılarak BOLD zaman serileri arasında yüksek benzerlik saptanan beyin bölgeleri dinlenme durumu ağları (DDA) veya entrensek bağlantısallık

ağları (İng.: Intrinsic Connectivity Network, ICN) olarak isimlendirilmiştir (4-6).

Bu çerçevede elde edilen mekânsal örüntülerin, spesifik duysal, motor veya kognitif işlevlerle ilişkili olduğunu bildiğimiz kortikal alanları ve subkortikal yapıları bütünsellik içinde gösteriyor olması, dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık çalışmaları olarak da adlandırılan bu nörogörüntüleme modalitesinin hızla yaygınlaşmasına yol açmıştır. Bunun yanında, daha uzun zamandır kullanılan ve katılımcının beyinde spesifik bir duysal uyarmı veya kognitif görev sırasında aktiflenen alanları gösteren göreve dayalı fMRG (İng.: task-based fMRI) ölçümlerinden farklı olarak, dinlenme durumu fMRG'si ölçümlerinin (İng.: resting-state fMRI) spesifik uyaran sunum veya yanıt sistemleri gerektirmeksizin standart bir klinik MRG düzeneği ile ölçülebilmesi ve elde edilen sonuçların katılımcının göreve yönelttiği dikkat veya motivasyonu gibi değişkenlerden etkilenmeyen daha stabil verilere dayanması klinik kullanılabilirlik açısından bu yaklaşıma ilginin artmasına neden olmuştur. ICN'lerin birey içinde yinelenbilirliğinin yüksek olduğu farklı yöntemler ve veri setleri ile gösterilmiştir (2,7,8).

İlginç olan bir nokta, ICN'lerin bazılarının bir duysal veya kognitif işlevle ilgili merkezi bir yapının çevresini saran komşu alanlar şeklinde bloklar oluşturmasına karşın, diğer ICN'lerin ise beyin çok farklı bölgelerindeki ayrı alanların fonksiyonel bağlantısallığını ortaya koymasındır.



Şekil 1: a-h. Dinlenme durumu entrensek bağlantısallık ağları: (a) olağan durum ağı, (b) dikkat çekerlik ağı, (c) dorsal dikkat ağı, (d) somato-motor ağı, (e) sol yürütücü kontrol ağı, (f) sağ yürütücü kontrol ağı, (g) görsel ağ - medial bileşen, (h) görsel ağ - lateral bileşen.

ICN'ler temel olarak duysal ve motor ağlar ile kognitif ağlar olmak üzere iki başlık altında incelenebilir (Şekil 1). Duysal ve motor ağlara görsel ağ, işitsel ağ ve somato-motor ağ örnek verilebilirken, başlıca kognitif ağlar ise olağan durum ağı, dikkat çekerlik ağı, dorsal dikkat ağı ve yürütücü kontrol ağından oluşmaktadır.

Görsel ağ, medial ve lateral bileşenden meydana gelir. Medial görsel ağ, primer görme korteksinin yer aldığı kal-karin sulkusun ve talamusun lateral genikulat çekirdeğinin yanı sıra lingual girusun ekstrasriat bölgelerinde yer alan görsel alanları ve prekuneusun inferior bölümünü kapsar. Oksipitotemporal kavşağa doğru lateral olarak uzanan yapılar ise lateral görsel ağı oluşturur. Lateral görsel ağın görsel-mekânsal dikkat çalışmalarında aktive olduğu sap-tanmıştır (2). İşitsel ağ ise sağ ve sol primer işitme kor-teksti, Heschl girusu, planum polare ve temporale, lateral süperior temporal girus ve posterior insular korteksten oluşur (2,9). Son olarak, somato-motor ağ, Sylvian fissürün üst bölgesinden interhemisferik fissürün medial duvarına uzanan presantral ve postsantral girusları ve suplemer motor alanı (SMA) içerir. Bu bağlantısallık örüntüsü iki elin de kullanılmasını gerektiren motor görevlerde görülen aktivasyona çok benzemektedir (2).

Kognitif ICN'ler arasında Olağan Durum Ağı (İng.: De-fault Mode Network, DMN), üzerinde en çok çalışılmış ağıdır. Çekim sırasında katılımcıya bir görev verildiğinde DMN'ye dahil olan bölgelerin aktivitelerini istirahat du-rumuna göre azalttıkları bildirilmiştir. DMN dışındaki di-ğer ICN'ler ise genellikle görev sırasında bağlantısallığını ya da aktivitesini arttıran ağlardır (8). DMN'ye dahil olan başlıca beyin bölgeleri, posterior singulat korteks, preku-neus, medial prefrontal korteks, inferior parietal ve late-ral temporal kortektir (10). Diğer bir kognitif ICN olan dikkat çekerlik ağı (İng.: Salience Network, SN), başlıca orbitofrontal korteks, dorsal anterior singulat korteks ve anterior insular korteksten oluşmakta, SMA ve paralimbik yapılar da uzanmaktadır. Bu ağın, kişinin dikkati emosyo-nel değerliği yüksek olaylara çekildiğinde aktiflendiği ve sempatik aktiviteyi düzenlemekle ilişkili olduğu düşünül-mektedir (11). Diğer bir ICN olan dorsal dikkat ağı (İng.: Dorsal Attention Network, DAN), frontal göz alanı ve int-raparietal sulkustan oluşmaktadır. Bu ağın dikkatin aktif olarak belirli bir odağa yönlendirilmesi için gerekli olan süreçler ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (12). Posterior parietal korteks ve lateral prefrontal korteksten oluşan yü-rütücü kontrol ağı (İng.: Executive Control Network, ECN) ise çalışma belleği, dikkat ve karar verme gibi yürütücü işlevler sırasında bağlantısallığını arttırmaktadır (13).

Yukarıda belirtilen kognitif ICN'lerin çeşitli subkortikal bileşenleri de mevcuttur. DMN'nin kortikal bileşenlerinin yanı sıra subkortikal bir bileşeni olarak hipokampal for-masyon tanımlanmıştır (14). SN'nin ise kortikal bileşen-lerine ek olarak mediodorsal talamus, hipotalamus ve

süperior kollikulustan oluşan subkortikal bileşenleri de bildirilmiştir (15). DAN'ın subkortikal bileşenini ise insula oluşturmaktadır (16). Son olarak, ECN'nin subkortikal bi-leşenleri ise bilateral kaudat çekirdek ve anterior talamus-tan oluşmaktadır (17).

Literatürde, yürütücü kontrol ağı yerine, fronto-pariye-tal ağ (İng.: Fronto-parietal network, FPN) ve merkezi yürütücü ağ (İng.: Central-Executive Network, CEN) ve dikkat çekerlik ağı yerine de singulo-operküler ağ (İng.: Cingulo-Opercular Network, CON kavramları da kullanil-maktadır. Kognitif ICN'lerin birbirleriyle olan etkileşim-lerini inceleyen çalışmalarda dikkat çekerlik ve yürütücü kontrol ağının, olağan durum ağı ile ters korele olduğu ortaya konmuştur (18). Yani, dinlenim durumunda DMN bağlantısallığı arttığında SN ve ECN bağlantısallıkları düşmektedir. CON ve ECN ilişkisini inceleyen çalışma-larda ise ECN'nin bilişsel kontrolü başlatmak ve kontrolü ayarlamak üzere görev alırken CON'un ise kontrolün de-vamlılığında önemli bir rolü olduğu ortaya çıkmıştır (19).

KLİNİK VE ARAŞTIRMA ETKİLERİ

Beynin entrensek fonksiyonel bağlantısallık mimarisinin ICN'ler yoluyla değerlendirilmesi, karmaşık bilgi işleme süreçlerinin altında yatan nöral süreçleri aydınlatarak çe-şitli nöropsikiyatrik hastalıkların tanı ve takibine yönelik biyobelirteç oluşturma potansiyeline sahip hızla gelişen bir araştırma alanıdır. Klinik uygulamalar için dinlenim durumu fMRG'si kullanımının altında yatan birçok moti-vasyon vardır. Özellikle kognitif bozulmanın değerlendirilmesinde, çeşitli kognitif görevlerin gerçekleştirilmesi sı-rasında yapılan ölçümlere göre dinlenim durumu fMRG'si ölçümleri bazı güçlü avantajlara sahiptir: i) görev temelli yaklaşımda olduğu gibi uyaran sunumu ve yanıt kaydı gibi karmaşık bir kurulum gerektirmez, ii) görev olmaması se-bebiyle hem katılımcılar hem de araştırmacılar için zaman ve çaba açısından daha efektifir, iii) görev performan-sından etkilenmediğinden verilerin yorumlanması görev temelli fMRG'den daha basittir; çünkü hastanın temel patolojik süreçleri dışında görev performansını etkileyen birçok faktör fMRG sinyallerini de etkiler ve bu da görev temelli fMRG'nin sonuçlarının komorbid veya non-spe-sifik süreçlerden etkilenmesine yol açar, iv) son olarak günümüzde gittikçe ağırlık kazanan görüş kognitif bozul-mayla seyreden nöropsikiyatrik hastalıkların altında yatan süreçlerin spesifik beyin bölgelerindeki bozulmalardan çok nörokognitif ağların dinamikleriyle ilintili olduğudur. Bu çerçevede de birçok nöropsikiyatrik bozukluğun altın-da yatan patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasında fonk-siyonel bağlantısallık temelinde değerlendirilen ICN'ler-de gözlenen değişimler önem kazanmaktadır (20).

Dinlenim durumu fMRG'si, hastalık gruplarının kendi için-de ve sağlıklı kontrollerle kıyaslanmasına olanak sağla-maktadır. Özellikle son 15 yılda birçok nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalık ICN'ler açısından araştırılmış ve hasta-

lıklara özgü biyo-belirteçler bulunmaya çalışılmıştır. Erken çalışmalardan birinde Alzheimer hastalığının erken evrelerinde bile DMN'nin kendi içindeki fonksiyonel bağlantısallığının sağlıklı kontrollere göre azaldığı bildirilmiş (21) hatta klinik belirtileri olmayan ve amiloid birikimi olan bireylerin (Preklinik Alzheimer Hastalığı) ve amiloid birikimi olmayan ancak apolipoprotein E ϵ 4 (APOE4) taşıyıcısı olan bireylerde de sağlıklı kontrollere göre DMN'nin bağlantısallığında düşüş olduğu tespit edilmiştir (22,23). ICN'ler ile klinik biyo-belirteç oluşturulması, ölçüm yönteminin girişimsel olmaması ve kolaylığı nedeniyle hastalığın tanısında, ilerlemesinin izlenmesinde, sınıflandırılmasında ve tedavinin etkisini görmeye klinik önem arz etmektedir (24).

FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK HESAPLAMALARINDA TEMEL YAKLAŞIMLAR

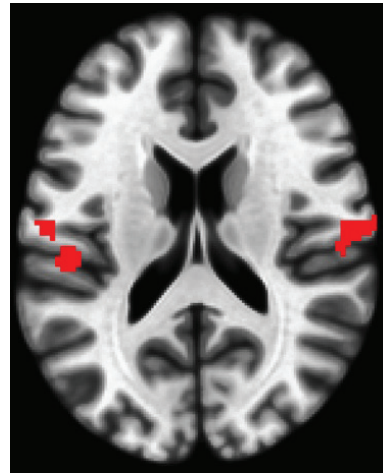
Giriş bölümünde de belirtildiği gibi, fMRG verilerinden yola çıkarak beyindeki fonksiyonel bağlantısallıkların belirlenmesindeki temel mantık, birbiriyle etkileşen beyin bölgelerinin BOLD salınımları arasında zamansal uyuma dayanmaktadır. Zaman serileri arasındaki bu uyumun belirlenmesinde farklı yaklaşımlara başvurulmuş, bunlar arasından iki tanesi gittikçe ağırlık kazanmıştır. Her iki yaklaşımın da öncesinde verilerin ardışık ölçümler sırasında oluşabilecek kafa hareketlerinin etkisinden arındırılması gereklidir. Ön işleme olarak tanımlanan bu adımda, çeşitli otomatik görüntü işleme algoritmaları kullanılarak her bir katılımcının ardışık imgelerinin birbirine çakıştırılması gerçekleştirilir. Bu süreçte, ardışık imgeler arasındaki mekânsal sapmalar nicelleştirilerek, gerçekleştirilen ölçümün güvenilirliği test edilir ve kritik değerin üzerinde sapma gösteren ölçümleri sansürlemek veya analiz dışı bırakmak mümkün olur. Ancak, özellikle fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde kafa hareketleri dışında çeşitli kaynaklardan eklenen gürültülerden de kurtulabilmek büyük önem taşır. Bu nöral aktivite dışı kaynaklardan gelen gürültüleri saptamakta özellikle serebrospinal sıvı ve ak madde bölgelerinden ölçülen BOLD sinyal bileşenleri kullanılır. Sinaptik aktivitenin bulunmadığı bu geniş alanların ortak BOLD sinyali tüm voksellerin sinyallerinden çıkartılarak beyin gri maddesinin spesifik BOLD salınımları gürültüden arındırılmış olur. Son olarak sinyali fonksiyonel çekim sırasında oluşan, fizyolojik ve MR cihazı kaynaklı nöral olmayan gürültülerden arındırmak ve entrensek yavaş salınımları ortaya çıkartmak için 0,01 – 0,1 Hz aralığında bant-geçiren filtre (İng.: band-pass filter) uygulanmaktadır (1).

Tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizi

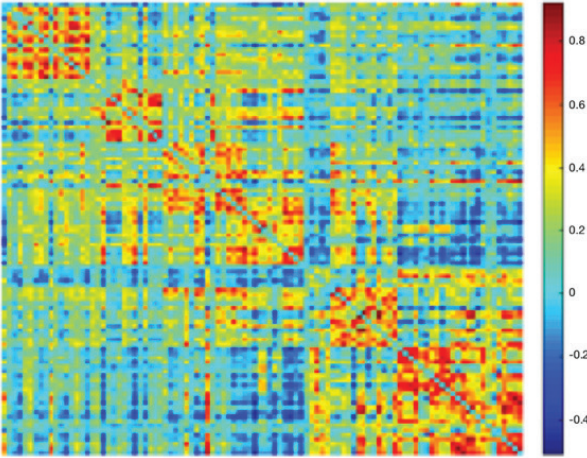
Tohum temelli bağlantısallık analizi, dinlenme durumu ağlarının tanımlandığı ilk makalede (7) esas alınan yaklaşımdır. Bu analiz, tohum olarak adlandırılan bir anatomik ilgi alanının (İng.: region of interest, ROI) BOLD zaman serisi ile diğer tüm hacim birimlerinin (vokseller) veya diğer seçilmiş tohum alanlarının zaman serileri arasındaki korelasyonların hesaplanmasına dayanmaktadır (1,25).

Söz konusu tohumun seçimi incelenen sağlıklı veya patolojik süreçten etkilendiği varsayılan anatomik alanlara dayandığı için, bu yaklaşımda mevcut literatür bilgilerine dayanan bir hipotez veya hipotez seti esas alınmaktadır. Bu nedenle tohum temelli fonksiyonel bağlantısallık analizinin hipoteze dayalı bir yaklaşım olduğunu vurgulamak gerekir. Tipik tohum seçimi ustalıklı seçilmiş tek bir voksel, geometrik (örn: küresel) voksel kümeleri, bir atlasla tanımlanan bir beyin parseli veya önceden yapılmış göreve dayalı fMRG çalışmalarındaki bulgulara dayanan bir beyin bölgesi olabilir (26). Tohum temelli bağlantısallık analizleri için standardize edilmiş çeşitli açık kaynaklı yazılımlar bulunmakta, bunların arasında MATLAB (The MathWorks Inc., Natick, MA, ABD) (<https://www.mathworks.com/>) ortamında geliştirilmiş olan Statistical Parametric Mapping (SPM) (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) yazılımını temel alan Functional Connectivity Toolbox (CONN) (<https://web.conn-toolbox.org/>) yazılımı öne çıkmaktadır (27).

Her bir tohum tek bir vokselde oluşabileceği gibi, çoğu zaman çok sayıda vokselin oluşturduğu kümelere meydana gelir ve tohumu temsil eden sinyal genellikle bu voksellerin ortalama BOLD serisidir. Yaygın olarak kullanılan yöntemde, her bir tohuma özgü BOLD sinyalinin diğer tohumların veya diğer tüm beyin voksellerinin BOLD sinyalleriyle arasındaki Pearson korelasyon katsayıları hesaplanır ve bu katsayıların katılımcı grubu üzerindeki tutarlılığı istatistiksel olarak test edilir ve anlamlılık sınırını aşan tohum veya voksellerin seçilen tohum ile fonksiyonel olarak bağlantılı olduğu sonucuna varılır. Grup analizi yapmadan önce korelasyon analizinden gelen ve ± 1 aralığında olan Fisher r değerlerinin standart z değerlerine dönüştürülmesi önemlidir (1). Bunun sonucunda, i) tohumdan voksele fonksiyonel bağlantısallık analizinde Şekil 2'deki gibi bir beyin haritası elde edilirken, ii) tohumdan tohuma fonksiyonel bağlantısallık analizinde ise Şekil 3'teki gibi bir bağlantısallık matrisi ortaya çıkar.



Şekil 2: Tohumdan voksele fonksiyonel bağlantısallık haritası.



Şekil 3: Tohumdan tohuma fonksiyonel bağlantısallık hesaplamalarında elde edilen korelasyon matrisi.

Bu aşamadan sonra, çeşitli katılımcı veya hastalık grupları veya deneysel koşullar arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri çeşitli hipotez testleriyle istatistiksel olarak araştırılabilir.

Bağımsız bileşen analizi

Fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde çokça kullanılan diğer bir yöntem ise bağımsız bileşen analizidir (BBA, İng.: Independent Component Analysis, ICA). BBA, çoklu değişkenli veri kümelerini istatistiksel olarak birbirinden bağımsız bileşenler türünden ifade etmek için kullanılan bir ayrıştırma (dekompozisyon) yöntemidir (2). BBA verinin içinde birbirinden bağımsız bileşenleri ararken hipotez kurgulamak gerekmez; bu nedenle veri güdümlü (İng.: data driven) ve keşifçi bir yöntemdir (28). BBA iki boyutlu bir matrisi bir boyutlu birbirinden maksimum bağımsızlaşan bileşenlere ayrıştırır. Bu, bileşenler arasında istatistiksel olarak bir ilişki olmadığı anlamına gelir. Diğer bir ayrıştırma yöntemi olan temel bileşen analizi (TBA, İng.: Principal Component Analysis, PCA) ise birbiriyle ortogonal olan yani istatistiksel olarak korelasyon göstermeyen bileşenleri ayrıştırmak için kullanılan bir yöntemdir (1). fMRG verilerinin analizinde, TBA yöntemi verilerin boyutsallığını azaltmak ve verileri daha iyi açıklayan toplam bileşen sayısını öngörmek için BBA ayrıştırmasının bir parçası olarak kullanılabilir.

BBA, çoklu değişkenli dinlenme durumu fMRG verilerini bileşenlere ayrıştırmak için de kullanılmaktadır (29). BOLD sinyalinin bağımsız bileşenlerine ayrıştırmak için her bir vokselin BOLD sinyali ayrı bir değişken olarak analiz edilmez, bunun yerine tüm vokselardan gelen veri birlikte ele alınır. Dört boyutlu (3 mekânsal + zaman) fMRG verisinde her 3 boyutlu beyin imgesi bir mekânsal vektöre dönüştürülerek, iki boyutlu mekân-zaman matrisi elde edilir. Dinlenme durumu fMRG verisine bu boyutların birini temel alan, yani mekânsal veya zamansal BBA uygulanabilir.

Daha yaygın kabul gören yaklaşım mekânsal BBA yaklaşımıdır (30). BBA'nın güvenilir sonuçlar verebilmesi için yüksek istatistiksel yinelenebilirliğe ihtiyaç duyulmaktadır. Bu sebeple fMRG verileri zaman noktalarına kıyasla çok daha fazla mekân noktası (voksel) barındırdığı için mekânsal BBA daha fazla kabul görmüştür. Dolayısıyla, mekân-zaman matrisi belirlediğimiz sayıda birbirinden maksimum derecede bağımsız mekânsal örüntü ve bu örüntülere ait zaman serisinden oluşan bileşenlere ayrıştırılır (1). Böylelikle mekân-zaman matrisi mekân-bileşen matrisine dönüşür. Özetle, her bir bileşen her bir vokselde farklı seviyede temsil edilen bir zaman serisidir. Yukarıda belirttiğimiz çerçevede bu özellik, her bir bağımsız bileşenin kendi içinde mutlak bir zamansal uyum içinde olduğu anlamına gelmektedir. Bu çerçevede, yöntemin önemli bir özelliği de, elde edilen bileşenlerin bir kısmının da, tüm ön işleme aşamalarına rağmen veri içinde kalmış gürültüleri modellemesidir. Bu bağlamda BBA, entrensek beyin ağlarını ayrıştırdığı gibi gürültü bileşenlerinin saptanması ve temizlenmesinde de kullanılabilir (31). BBA doğrusal bir model olduğu için bu yöntem ile ayrıştırılan tüm bileşenler bir araya getirildiğinde orijinal veri kümesi yeniden yaratılır.

Grup düzeyinde BBA için tüm katılımcıların ön işlemde geçirilmiş (hareket artefaktlarından arındırılmış ve filtre uygulanmış) dinlenme durumu BOLD verisi girdi olarak tanımlanır. Grup düzeyindeki bileşenlerin çıkartılması için tüm katılımcıların verisi birleştirilir; bu nedenle katılımcıların fMRG verileri standart bir mekâna taşınır (29,32). Sonrasında ise tüm katılımcıların birleşiminden oluşan veri kümesi BBA tarafından grup bileşenlerine ayrıştırılır. Dinlenme durumu fMRG'si için BBA yaygın olarak MATLAB ortamında çalışan GIFT (<http://trendscenter.org/software/gift/>) (Group ICA of fMRI Toolbox) yazılımı (33) veya FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>) yazılımında bulunan MELODIC (Multivariate Exploratory Linear Optimized Decomposition into Independent Components) paketi kullanılarak gerçekleştirilir. MELODIC yazılımıyla ayrıca BBA'yı tek tek katılımcı verileri üzerinde, kişiye özgü mekânda uygulamak da mümkündür (34).

FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK HESAPLAMALARINDA İLĞİ ALANI TESPİT YÖNTEMLERİ

Standart mekânda ilgi alanı tespiti

Serebral korteksin girus ve sulkuslardan oluşan mimari yapısı kişiler arasında oldukça farklılık göstermektedir. Bu nedenle, bir olası yaklaşım grup düzeyindeki fMRG çalışmalarında tüm katılımcıları standart ve ortak bir mekâna taşımaktır. Standart mekân, beyindeki bölgeleri tanımlamak için kullanılan ortak bir koordinat sistemidir (1,35). Bu bağlamda ilk geliştirilen standart koordinat sistemi 1967 yılında derin beyin cerrahilerine yardımcı olması amacıyla geliştirilen Talairach sistemidir. 1990'lara gelindiğinde Talairach sistemine alternatif olarak MNI (Montreal Neuro-

logical Institute) koordinat sistemi geliştirilmiştir. Bu iki sistemin koordinatları çeşitli dönüşüm algoritmaları ile birbirleri arasında dönüştürülebilmekte (36) ve araştırma sonuçları raporlanırken ortak dilin korunması sağlanmaktadır. Günümüzde, araştırmalarda sıklıkla kullanılan mekânsal standart ise MNI sistemidir. MNI şablonları arasında tekil imgelerin yanı sıra 152 sağlıklı katılımcıdan elde edilen MR görüntülerinin ortalamasından oluşan MNI152 şablonu da bulunmaktadır. Bu ortalama beyin şablonundaki her nokta üç boyutlu bir koordinata karşılık gelir ve bu kodlama sayesinde araştırmalar arasında ortak bir dille konuşma ve sonuçları karşılaştırma olanağı bulunur (11). Araştırmalarda toplanan MR görüntüleri bu şablonlarla karşılaştırılarak her katılımcının beyninin ortak bir koordinat sisteminde ele alınması sağlanır. Standardize şablonlar üzerinde, beyni farklı özellikleri açısından kortikal parsellere ve subkortikal segmentlere bölen birçok beyin atlası bulunmaktadır.

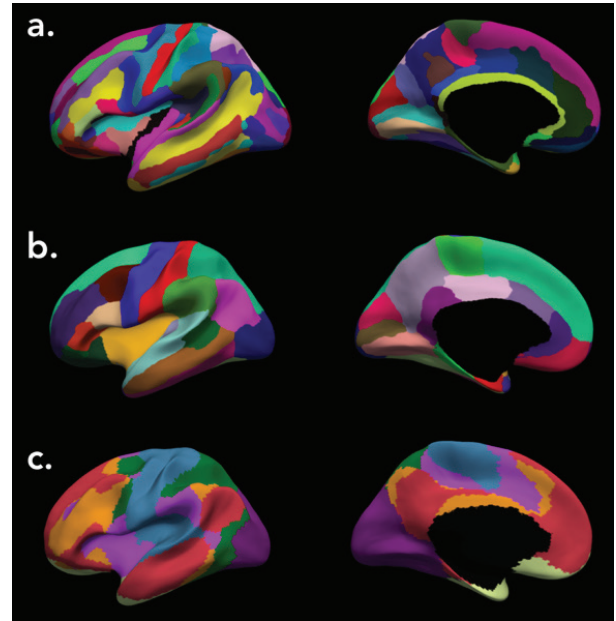
Ancak herhangi bir kişinin beyin morfolojisi standart şablondan oldukça farklıdır. Bu sebeple her katılımcının MR görüntüsünün standart şablonla karşılaştırılması aşamasında birtakım işlemler gerçekleştirilmektedir. Öncelikle katılımcıların anatomik ve fonksiyonel görüntülerinin üst üste karşılaştırılması için bağdaştırma işlemi yapılır. Bu işlemin ardından yüksek mekânsal çözünürlüğe sahip anatomik MR görüntüsü kullanılarak kişinin beyin morfolojisi standart şablonuyla karşılaştırılır. Bu süreçte kullanılan dönüşüm matrisi fonksiyonel veri üzerine uygulandığında fMRG verisi de standart atlasın koordinat sistemine aktarılmış olur.

Çakıştırma sürecinde yaygın olarak doğrusal dönüşümler kullanılmasına karşın, doğrusal olmayan dönüşümler de mümkündür (37). Her iki durumda da bireyler arası farkların doğuracağı hataları en aza indirmek için ayrıca bir mekânsal yumuşatma aşamasına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca mekânsal yumuşatma işlemi fMRG'de sinyal gürültü oranının artırılması için de yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun sonucunda, özellikle ak madde, gri madde ve serebrospinal sıvı segmentlerinin sınırlarındaki voksellerde belirsizlik ve kısmi hacim etkileri ortaya çıkmaktadır. Buna alternatif olarak herhangi bir standart atlasın seçilen ilgi alanının katılımcıya özgü mekâna taşınması da mümkündür. Bu yöntem ile orijinal görüntü bozulmadan korunurken, atlas temelli analiz kolaylığı korunur ve çakıştırma daha az yanlışlık gösterir (38).

Ortak koordinat sisteminde buluşturulan görüntülerde ilgi alanı seçimi için atlasta bulunan kortikal ya da subkortikal bölgeler seçilerek analizler kolaylıkla yapılabilir. Fonksiyonel bağlantısallık hesaplamasında kullanılması düşünülen ilgi alanı ya da alanlarına özgü spesifik atlaslar da seçilebilir. Örneğin yalnızca kortikal parselasyon yapan (39), sadece subkortikal segmentasyon yapan (40) ya da daha da özelleşip yalnızca talamik parselasyon (41) yapan atlaslar kullanılabilir.

Kişiyeye özgü mekânda ilgi alanı tespiti

fMRG analizlerinde yaygın olarak yukarıda belirtildiği gibi bütün katılımcıların beyin görüntüleri standart bir mekâna taşınarak önceden belirlenmiş olan atlaslardan ilgi alanları seçilir. Kişiyeye özgü mekândaki analizlerde ise her bir katılımcı için parselasyon ve segmentasyon işlemleri ayrı ayrı gerçekleştirilir. Bu yaklaşım özellikle yoğun beyin deformasyonları ve belirgin yapısal değişiklikleri olan hasta gruplarında tercih edilmektedir (42). Bunun sebebi bu gibi hasta gruplarında kişilerin beyinlerini standart bir mekâna taşırken kortikal ve subkortikal yapıların güvenilir bir şekilde temsil edilememesidir. Kişiyeye özgü mekânda yapılan analizler ise hasta gruplarında daha güvenilir ilgi alanları belirlemeye imkân verir.



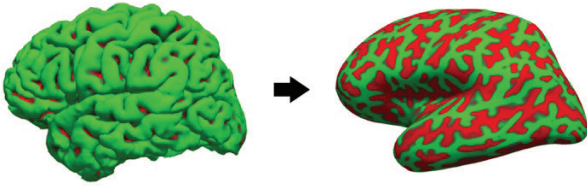
Şekil 4: a-c. FreeSurfer programında bulunan (a) Destrieux, (b) Desikan ve (c) Yeo atlasları.

Kişiyeye özgü mekânda parselasyon ve segmentasyon işlemleri günümüzde yaygın olarak FreeSurfer (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) programı ile gerçekleştirilir (43,44). FreeSurfer her katılımcı için kişiyeye özgü olarak subkortikal segmentasyon ve içinde yer alan Destrieux (Şekil 4a) ve Desikan atlaslarını (Şekil 4b) kullanarak kortikal parselasyon işlemleri gerçekleştirmektedir (39,45). Ayrıca FreeSurfer programı büyük örneklem grupları kullanılarak oluşturulan diğer atlasları da (Şekil 4c) kullanarak parselasyon işlemi gerçekleştirmeye imkân tanır (46).

FONKSİYONEL BAĞLANTISALLIK HESAPLAMALARINDA YÜZEY VEYA HACİM TEMELLİ İLGI ALANI KULLANIMI

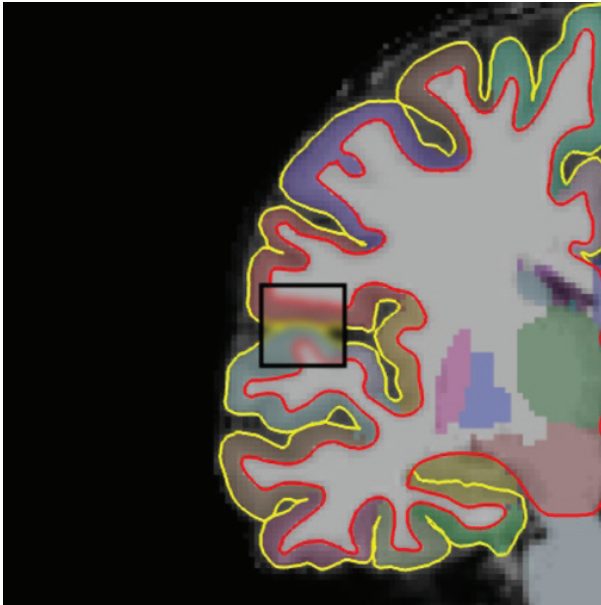
fMRG ile ölçülen beyin aktiviteleri gri madde yapıları ile sınırlıdır; dolayısıyla çoğu hacim temelli veri analizinde

çözüm kümesini sınırlamak için gri madde maskesi kullanılır. Hacim temelli analizlere alternatif olarak serebral korteksin yüzeyine yayılmış gri madde alanlarının üçgenlerden oluşan yüzey örgüsü ile ifade edilmesi de mümkündür. Yüzey örgüsünün kullanılmasının avantajları iki ana başlık altında değerlendirilebilir: i) korteksin girus ve sulkus örüntüsünün çakıştırma başarımını artıran bir faktör olarak kullanılması ve ii) yüzey komşuluğunun hacimsel komşuluğa göre yumuşatma işleminde gerçeğe daha yakın sonuçlar üretmesi.



Şekil 5: Serebral korteksin kıvrımlı yapısı ve şişirilmiş şekli.

Bu iki maddeyi açıklamak gerekirse, birincisi serebral korteksin kıvrımlı bir yapıya sahip olduğu için korteksin şişirilerek (İng.: inflation) yüzey örgüsü ile tanımlanması sulkus ve girus yapılarının daha iyi temsili sağlamaktadır (Şekil 5). Korteks yüzeyindeki kıvrımlı yapı bireyler arası yüksek değişim gösterdiği için (47) yüzey örgüsü kişisel korteks coğrafyasını daha iyi tanımlamakta ve ortak bir mekâna taşıma gerekliliği dahi duyulmadan kesin anatomik tanımlamalara yardımcı olmaktadır. Buna ek olarak, ortak şablonların kullanıldığı analizlerde de yüzey temelli çakıştırma işlemlerinin hacim temelli çakıştırmalara göre daha başarılı olduğu gösterilmiştir (48).



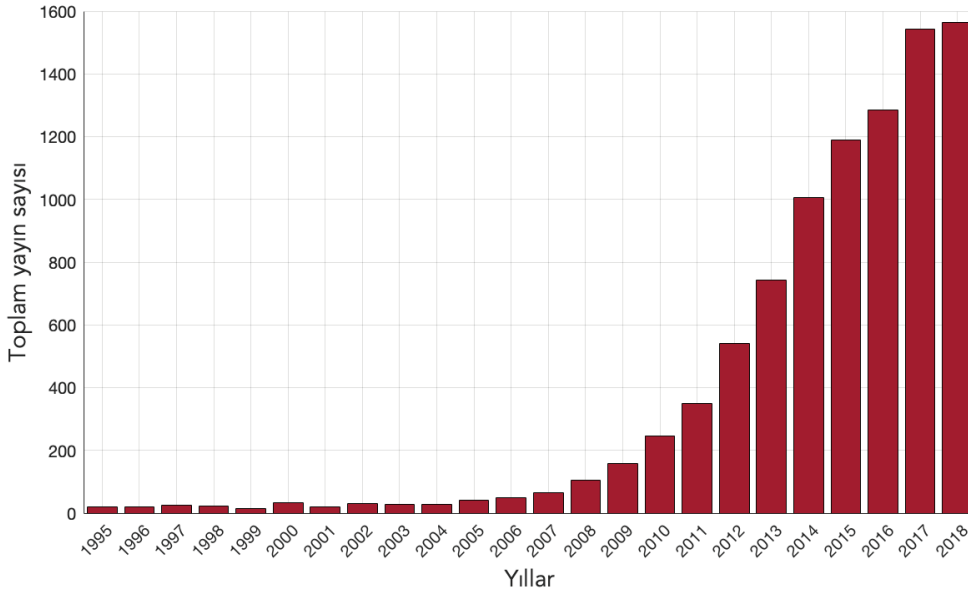
Şekil 6: Hacim temelli yaklaşımda üç boyutlu mekânsal yumuşatma nedeniyle farklı kortikal alanlardan gelen sinyallerin birbiriyle karışması.

İkinci olarak, mekânsal yumuşatma işlemi yüzey temelli analizlerde hacim temellilere göre daha az mahsur yaratmaktadır. Hacimsel hesaplamalarda fonksiyonel ölçüm noktaları olarak vokseller kullanılırken, yüzeysel hesaplamalarda örgü yüzlerinin köşe noktaları kullanılmaktadır. Hacim temelli yaklaşımda gri madde dışı yapıları kısmi olarak içeren voksellerin yumuşatma aşamasına katılması sınırlardaki voksellerde yanlış sonuçlara yol açmakta ve aslında uzak olmasına karşın kıvrımlı yapı nedeniyle birbirine yaklaşan gri madde bölgelerinin sinyalleri yumuşatma işlemi sonucunda birbirine karışmaktadır (Şekil 6). Yüzey temelli yaklaşım bu iki problemin de önüne geçmektedir.

SONUÇ

Nöropsikiyatrik hastalıklar açısından farklılaşan ICN'lerin klinikteki kullanımının yaygınlaşması için daha fazla ve benzer sonuçlar içeren araştırmaların artması önem teşkil etmektedir. ICN'lerin sayısı ve fonksiyonları üzerine tam olarak bir fikir birliği sağlanamamış olmasına rağmen birden fazla ağ ile birlikte çalışabilen alanların varlığı düşünülduğünde beynin belirli sayıda ICN'ye bölünmesi yerine hiyerarşik bir yaklaşımla alt alanların da tanımlanabildiği bir bölütleme yaklaşımının daha etkin olacağı açıktır.

Yukarıda bahsedilen bağlantısallık hesaplama yöntemlerinden tohum temelli bağlantısallık analizinin en önemli avantajı, spesifik bir soruya, yani seçilen bir bölgenin tüm beyin ile olan bağlantısallık örüntüsüne ve bu örüntünün denekler arasında nasıl değişebileceğine cevap verebilme başarısıdır. Bu nedenle veri güdümlü olmaktan çok hipoteze dayalı bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. Örneğin Alzheimer demansı ve frontotemporal demans- ta hipokampusun bağlantısallık değişimlerini karşılaştırmalı olarak incelemek istiyorsak tohum temelli analiz iyi bir yöntemdir. Ancak bu analizin seçilen tohumla ve tohumun mekânsal tanımıyla sınırlı olması da bir dezavantaj olarak karşımıza çıkmaktadır. Yukarıdaki örnekten devam edecek olursak, bu iki demans türünde incelemiş olduğumuz hipokampusun bağlantısallık değişimlerine ek olarak, başka iki bölge arasındaki bağlantısallık değişimini gözden kaçırabiliriz. Ayrıca belirlenecek tohumun mekânsal yerleşiminin çok iyi seçilmesi gerekmektedir. Çünkü tohumun küçük farklılıkla bile yanlış bir bölgeye yerleştirilmesi bulguları çok farklılaştırabilir (1,25). BBA ise, çok değişkenli veri setlerinde kullanılabilirliği ve veri güdümlü ve keşifçi bir yöntem olduğu için klinikte çeşitli hastalardaki nörofizyolojik değişimlerin araştırılması için kullanılan yaygın yöntemlerden birisi olarak kabul görmektedir. Ayrıca BBA, veri setindeki artık gürültünün de başarıyla ayrıştırılmasına imkân sağlamaktadır. BBA ayrıştırmasında bileşen adedi ortaya çıkarılacak olan ağlar için önemli bir faktördür. Birçok karmaşık sistemin birbirinden güvenilir şekilde ayrıştırılabilmesi için tek bir optimal bileşen adedinin bulunmadığını unutmamak gerekir. Bileşen



Şekil 7: 1995-2018 yılları arasında PubMed’de “resting state functional connectivity” anahtar kelimesiyle arama sonucunda çıkan yayınların yıllara göre dağılımı.

adedini arttırmak çeşitli temel ağların alt sistemlere bölünmesine neden olurken bileşen adedinin düşük olması ise çeşitli ağların ayrıştırılmamasına neden olabilir. Bu yüzden doğru bileşen adedinin belirlenmesi bu yöntem için oldukça önemlidir (29,30).

fMRG verilerinin standart mekânda işlenmesi özellikle grup analizi yaparken araştırmacılara büyük kolaylıklar sağlamaktadır. Çünkü bütün katılımcıların MR görüntüleri ortak bir şablon üzerine yerleştirilmekte bu da evrensel bir dilde yorum yapabilmeyi sağlamaktadır. Ancak görüntüleri üzerine uygulanan doğrusal ya da doğrusal olmayan dönüşümler bireysel anatomik özellikleri ortadan kaldırdığından, özellikle nörodejeneratif hastalık gruplarında standart mekân kullanımında oldukça titiz olunmalıdır. Hastaya özgü bazı anatomik değişiklikler standart mekâna taşıma işlemi sırasında gözden kaçabilir ve bu da beraberinde yanlış ya da eksik sonuçlara gitmeye yol açabilir. Kişiyi özgü mekânda yapılan parselasyon ve segmentasyon işlemi ise, özellikle klinikte yoğun beyin deformasyonu olan hasta gruplarıyla yapılan çalışmalarda kişilerin kortikal parsellerinin ve subkortikal segmentlerinin ayrıştırılmasında daha güvenilir bir yöntem olarak kabul edilmektedir. Çünkü kişilerin beyinleri bir şablona çakıştırılmadan, kişiye özgü mekânda analiz edilir. Bu yöntem her ne kadar güvenilir sonuçlar verse de kişiye özgü olarak ayrı ayrı yapıldığı için analizler uzun saatler almaktadır.

Dinlenme durumu fMRG’sinin rutin olarak klinikte kullanımında çeşitli analiz yöntemlerinde, farklı hastalık durumlarını tespit etmedeki etkinliklerinin hem hastalık gruplarında hem de özellikle tek bir bireyde tanı koydurucu

olabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Dinlenme durumu fMRG’sinin klinikte kullanımı şimdilik sınırlı olsa da beyin tümörü ve epilepsi cerrahisi gibi uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır ve birçok potansiyel klinik uygulama alanı halen araştırılmaktadır (49).

Yaygın olarak erişilebilir oluşu, girişimsel olmaması ve görüntülerin mekânsal çözünürlüğünün yüksek olması sebebiyle, dinlenme durumu fMRG çalışmalarının gün geçtikçe arttığı görülmektedir (Şekil 7). Analiz tekniklerinin gelişmeye devam etmesi, klinikte uygulanabilirliğin artmaya başlaması ve patofizyolojik süreçlerin aydınlatılmasındaki başarısı göz önünde bulundurulduğunda dinlenme durumu fMRG çalışmalarının nörobilim ve nöropsikiyatri alanlarında önemli açılımlar vadettiği görülmektedir.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- A.B., T.D., E.H., U.A.; Yazı Taslağı- A.B., T.D., E.H., U.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- T.D.; Son Onay ve Sorumluluk- A.B., T.D., E.H., U.A.; Süpervizyon- T.D.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Biriminin 42362 numaralı projesi kapsamında desteklenmiştir.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- A.B., T.D., E.H., U.A.; Drafting Manuscript- A.B., T.D., E.H., U.A.; Critical

Revision of Manuscript- T.D.; Final Approval and Accountability- A.B., T.D., E.H., U.A.; Supervision- T.D.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: This study was supported by Istanbul University Scientific Research Projects Coordination Unit Project 42362.

KAYNAKLAR

1. Bijsterbosch J, Smith SM, Beckmann C. Introduction to Resting State fMRI Functional Connectivity. Oxford University Press, 2017.
2. Beckmann CF, Deluca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci* 2005;360(1457):1001-13. [\[CrossRef\]](#)
3. Leopold DA, Maier A. Ongoing physiological processes in the cerebral cortex. *Neuroimage* 2012;62(4):2190-200. [\[CrossRef\]](#)
4. Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(1):253-8. [\[CrossRef\]](#)
5. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 2007;8(9):700-11. [\[CrossRef\]](#)
6. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(2):676-82. [\[CrossRef\]](#)
7. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 1995;34(4):537-41. [\[CrossRef\]](#)
8. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103(37):13848-53. [\[CrossRef\]](#)
9. Schmidt SA, Akrofi K, Carpenter-thompson JR, Husain FT. Default mode, dorsal attention and auditory resting state networks exhibit differential functional connectivity in tinnitus and hearing loss. *PLoS ONE* 2013;8(10):e76488. [\[CrossRef\]](#)
10. Fransson P, Marrelec G. The precuneus/posterior cingulate cortex plays a pivotal role in the default mode network: Evidence from a partial correlation network analysis. *Neuroimage* 2008;42(3):1178-84. [\[CrossRef\]](#)
11. Critchley HD, Wiens S, Rotshtein P, Ohman A, Dolan RJ. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat Neurosci* 2004;7(2):189-95. [\[CrossRef\]](#)
12. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3(3):201-15. [\[CrossRef\]](#)
13. Menon V, Adleman NE, White CD, Glover GH, Reiss AL. Error-related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task. *Hum Brain Mapp* 2001;12(3):131-43. [\[CrossRef\]](#)
14. Andrews-hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 2010;65(4):550-62. [\[CrossRef\]](#)
15. Toga AW, Clark KA, Thompson PM, Shattuck DW, Van horn JD. Mapping the human connectome. *Neurosurgery* 2012;71(1):1-5. [\[CrossRef\]](#)
16. Vossel S, Geng JJ, Fink GR. Dorsal and ventral attention systems: distinct neural circuits but collaborative roles. *Neuroscientist* 2014;20(2):150-9. [\[CrossRef\]](#)
17. Androulakis XM, Krebs KA, Jenkins C, et al. Central Executive and Default Mode Network Intranet work Functional Connectivity Patterns in Chronic Migraine. *J Neurol Disord* 2018;6(5):393. [\[CrossRef\]](#)
18. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, et al. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 2007;27(9):2349-56. [\[CrossRef\]](#)
19. Dosenbach NU, Fair DA, Cohen AL, Schlaggar BL, Petersen SE. A dual-networks architecture of top-down control. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2008;12(3):99-105. [\[CrossRef\]](#)
20. Takamura T, Hanakawa T. Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders. *J Neural Transm (Vienna)* 2017;124(7):821-39. [\[CrossRef\]](#)
21. Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004;101(13):4637-42. [\[CrossRef\]](#)
22. Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ, et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Aβ42. *J Neurosci* 2010;30(50):17035-40. [\[CrossRef\]](#)
23. Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ, et al. Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 2010;67(6):584-7. [\[CrossRef\]](#)
24. Drysdale AT, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, et al. Erratum: Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med* 2017;23(2):264. [\[CrossRef\]](#)
25. Smitha KA, Akhil raja K, Arun KM, Rajesh PG, Thomas B, Kapilamoorthy TR, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J* 2017;30(4):305-17. [\[CrossRef\]](#)
26. Poldrack RA. Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2007;2(1):67-70. [\[CrossRef\]](#)
27. Whitfield-gabrieli S, Nieto-castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect* 2012;2(3):125-41. [\[CrossRef\]](#)
28. Bajic D, Craig MM, Mongerson CRL, Borsook D, Becerra L. Identifying Rodent Resting-State Brain Networks with Independent Component Analysis. *Front Neurosci* 2017;11:685. [\[CrossRef\]](#)
29. Ribeiro de paula D, Ziegler E, Abeyasinghe PM, Das TK, Cavaliere C, Aiello M, et al. A method for independent component graph analysis of resting-state fMRI. *Brain Behav* 2017;7(3):e00626. [\[CrossRef\]](#)
30. Calhoun VD, Adali T, Stevens MC, Kiehl KA, Pekar JJ. Semi-blind ICA of fMRI: A method for utilizing hypothesis-derived time courses in a spatial ICA analysis. *Neuroimage* 2005;25(2):527-38. [\[CrossRef\]](#)
31. Griffanti L, Douaud G, Bijsterbosch J, Evangelisti S, Alfaro-Almagro F, Glasser MF, et al. Hand classification of fMRI ICA noise components. *Neuroimage* 2017;154:188-205. [\[CrossRef\]](#)
32. Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T, Calhoun VD. Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(12):2075-95. [\[CrossRef\]](#)
33. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp* 2001;14(3):140-51. [\[CrossRef\]](#)

34. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *Neuroimage* 2009;45(1 Suppl):S173-86. [\[CrossRef\]](#)
35. Ferrarini L, Palm WM, Olofsen H, van der Landen R, van Buchem MA, Reiber JH, et al. Ventricular shape biomarkers for Alzheimer's disease in clinical MR images. *Magn Reson Med* 2008;59(2):260-7. [\[CrossRef\]](#)
36. Laird AR, Robinson JL, Mcmillan KM, et al. Comparison of the disparity between Talairach and MNI coordinates in functional neuroimaging data: validation of the Lancaster transform. *Neuroimage* 2010;51(2):677-83. [\[CrossRef\]](#)
37. Jenkinson M, Smith S. A global optimisation method for robust affine registration of brain images. *Med Image Anal* 2001;5(2):143-56. [\[CrossRef\]](#)
38. Aribisala BS, He J, Blamire AM. Comparative study of standard space and real space analysis of quantitative MR brain data. *J Magn Reson Imaging* 2011;33(6):1503-9. [\[CrossRef\]](#)
39. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage*. 2010;53(1):1-15. [\[CrossRef\]](#)
40. Pauli WM, Nili AN, Tyszka JM. A high-resolution probabilistic in vivo atlas of human subcortical brain nuclei. *Sci Data* 2018;5:180063. [\[CrossRef\]](#)
41. Iglesias JE, Insausti R, Lerma-usabiaga G, et al. A probabilistic atlas of the human thalamic nuclei combining ex vivo MRI and histology. *Neuroimage* 2018;183:314-26. [\[CrossRef\]](#)
42. Huang H, Lu J, Wu J, Ding Z, Chen S, Duan L, et al. Tumor Tissue Detection using Blood-Oxygen-Level-Dependent Functional MRI based on Independent Component Analysis. *Sci Rep* 2018;8(1):1223. [\[CrossRef\]](#)
43. Fischl B, Van der kouwe A, Destrieux C, Halgren E, Ségonne F, Salat DH, et al. Automatically parcellating the human cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 2004;14(1):11-22. [\[CrossRef\]](#)
44. Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage* 2012;62(2):774-81. [\[CrossRef\]](#)
45. Desikan RS, Ségonne F, Fischl B, Quinn BT, Dickerson BC, Blacker D, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31(3):968-80. [\[CrossRef\]](#)
46. Yeo BT, Krienen FM, Sepulcre J, Sabuncu MR, Lashkari D, Hollinshead M, et al. The organization of the human cerebral cortex estimated by intrinsic functional connectivity. *J Neurophysiol* 2011;106(3):1125-65. [\[CrossRef\]](#)
47. Colclough GL, Smith SM, Nichols TE, Winkler AM, Sotiropoulos SN, Glasser MF, et al. The heritability of multi-modal connectivity in human brain activity. *Elife* 2017;6:e20178. [\[CrossRef\]](#)
48. Fischl B, Sereno MI, Dale AM. Cortical surface-based analysis. II: Inflation, flattening, and a surface-based coordinate system. *Neuroimage* 1999;9(2):195-207. [\[CrossRef\]](#)
49. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(10):1866-72. [\[CrossRef\]](#)