

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme veri analizi ve güvenilirliği

Data analysis and reliability in functional magnetic resonance imaging

Kerem Kemik¹, Emel Ada²

DERLEME

Öz

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) beyin aktivasyonunu kan oksijen seviyesine bağlı [Blood Oxygen Level Dependent (BOLD)] olarak gösteren görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle nöral dokuların aktivasyonla perfüzyonu ve bu süreçlerin zamansal olarak değişiklikleri izlenebilmektedir. Yeni hızlı sekanslarla fMRG çekim süreleri çok kısalmış ve günümüzdeki kullanılabilirliği oldukça artmıştır. Yapılan araştırmalarla default mod network (DMN) denilen beyin birbiriyle oldukça uyumlu etkileşen bölgeleri ve beyin ağları tanımlanmıştır. Günümüzde fMRG epilepsi hastalarında dominant hemisferin belirlenmesi, önemli fonksiyonların alanları ile ilişkili tümörlerde cerrahi öncesinde, nöronal işlev bozukluklarının tespitinde, nörodejeneratif ve psikiyatrik hastalıklarda işlevselliğin değerlendirilmesinde, tedavinin ve ilacın etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. Bu hastalarda istatistiksel parametrik haritalar oluşturularak verilen taska göre aktive olan beyin bölgeleri gösterilmektedir. Bunun dışında Alzheimer hastalığı veya psikiyatrik hastalıklar gibi büyük hastalık gruplarının fMRG incelemeleri genel lineer model (GLM), bağımsız değişken analizi -Independent Component Analysis (ICA), çok değişkenli desen analizi -Multi Variative Pattern Analysis (MVPA) gibi analiz yöntemleri ile değerlendirilmektedir. Ancak var olan grup verisinin büyüklüğü, çeşitliliği, istatistiksel olarak hataların giderilmesi alanında yapılan çalışmalar fMRG çalışmalarının değerini etkilemekte ve çalışmaların sonuçlarına olan güvenin azalmasına neden olabilmektedir. İstatistiksel hataların minimuma indirilip veri kalitesinin artırılması gereklidir. fMRG kısıtlılıkları ve istatistiksel zorluklarına rağmen beyin fonksiyonlarının araştırılmasına katkıları devam etmektedir.

Anahtar Kelimeler: fMRG, büyük veri analizi, veri güvenilirliği

Giriş

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek çözünürlüğü ile anatomik yapıların ve patolojilerin görüntülenmesinde diğer görüntüleme tekniklerinden daha ayrıntılı bilgi almamıza yardımcı olur. Fonksiyonel MRG'nin keşfinden sonra, nöral doku organizasyonunu, doku oksijenasyonunu ve görsel uyaranlardan bilinç ve ahlaki koşullara verilen tepkilere kadar geniş bir aralıkta olan davranış ve uyaran yanıtlarımızı daha açık bir şekilde inceleyebiliyoruz. Fonksiyonel MRG'ye olan ilgi yıllar içinde çok hızlı bir şekilde artmıştır, bugün Pubmed portalında fMRI ile ilgili aramada 27000'den fazla makale ile karşılaşmaktayız.

Abstract

Functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is an imaging modality that demonstrates brain activation dependent on the blood oxygen level (BOLD). With this method, the perfusion of neural tissues with activation and the temporal changes of these processes can be monitored. With the new fast sequences, fMRG shooting times have been very short and the availability of today has increased considerably. The research conducted by the so-called default mode network (DMN) has been defined as a highly compatible interacting region and other brain networks. Currently, the determination of the dominant hemisphere in patients with epilepsy in fMRI is used to determine the neuronal dysfunctions, in the eloquent area-related tumors before surgery, to evaluate the functionality in the neurodegenerative and psychiatric diseases, to evaluate the effectiveness of the treatment and the drug. General linear model (GLM), independent variable analysis -Independent Component Analysis (ICA), multivariate pattern analysis -Multi Variative Pattern Analysis (MVPA) analysis methods can be used to evaluate the data. However, the size, variety, and statistical studies of the errors in the field of fMRG studies affect the value of the data and decrease the confidence in the results of the studies. Statistical errors should be minimized, and the data quality should be increased. Despite its limitations and statistical difficulties, fMRI contributes to the study of brain function is going on.

Keywords: fMRI, big data analysis, data reliability

Fizik Temelleri

Fonksiyonel MRG, beyin kanlanması dinlenmede ya da işlev sırasındaki kan oksijen seviyesine bağımlı değişikliklerinin gösterilmesini sağlayan bir görüntüleme yöntemidir. Bu değişiklikler BOLD (blood oxygen level dependent) olarak isimlendirilmektedir [1].

Deoksihemoglobin paramanyetik olması ve T2* görüntülemesinde faz halinin kısa sürede bozulması nedeniyle düşük sinyal oluşturur. Oksihemoglobin ise diamanyetiktir ve nöral aktivasyon sırasında hem damar ge-

¹Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Sinirbilimler Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

²Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Radyoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Sorumlu Yazar:
Kerem Kemik

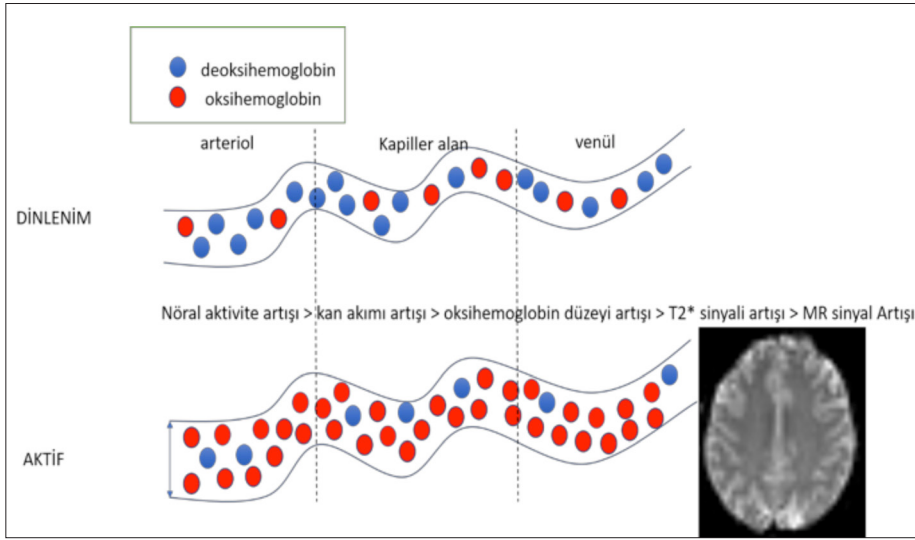
E-posta:
keremkemik9@gmail.com

Geliş Tarihi: 24.01.2019

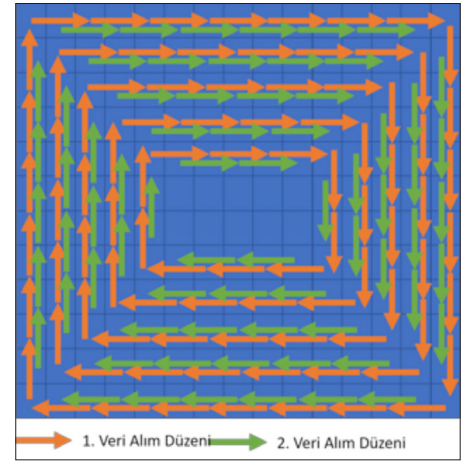
Kabul Tarihi: 16.04.2019

©Telif Hakkı 2018 Türk Radyoloji Derneği - Makale metnine www.turkradyolojidergisi.org web sayfasından ulaşılabilir.

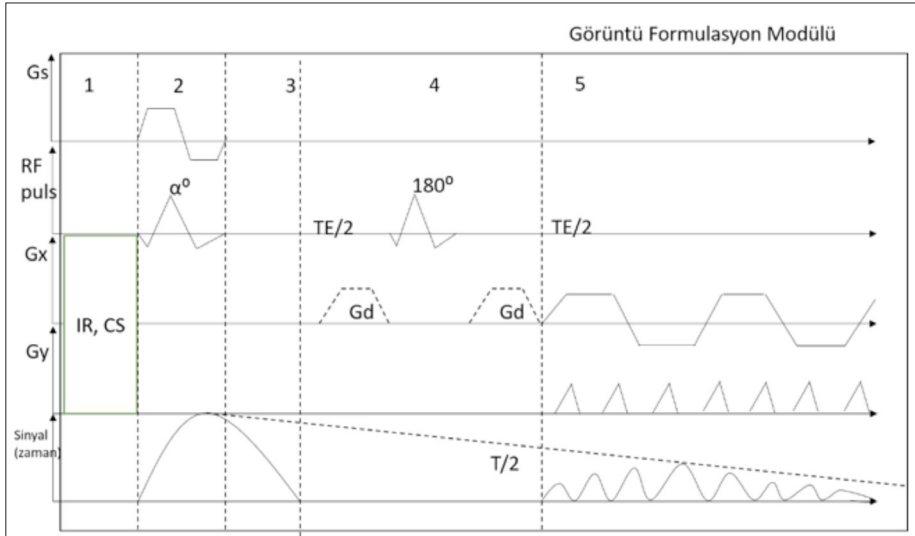
©Copyright 2018 by Turkish Society of Radiology - Available online at www.turkradyolojidergisi.org



Resim 1. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme temel prensibi



Resim 3. K space spiral tamamlama düzeni



Resim 2. EPI- Gradyent Diyagramı, 1. basamak inversiyon recovery ve su baskılama fazları için kullanılmaktadır. 2. Basamak kullanıcı tabanlı gradientlerin uygulandığı alandır. 3 ve 4. basamaklarda gradient eko oluşturulur ve 5. Basamakta görüntü elde edilir. T/2 ise sinyal azalmasına bağlı olarak kaçınılmaz görüntü elde etme aralığını gösterir [2, 7]

nişlemesi ile hem de kapillerdeki oksihemoglobin miktarındaki artış ile bir parlama oluşur ve bu fark MRG ile gözlemlenebilir (Resim 1).

Eko Planar Görüntüleme (EPI) sekansı kullanılmaktadır. EPI, RF pulsu (90°) sonrası gönderilen 180° ilk puls sonrasında frekans-kodlama gradyentini hızlıca açıp kapatarak k-space'in doldurulmasıdır (Resim 2). EPI, görüntüleme zamanını tek bir imaj için 20 ms'n'e kadar kısaltan hızlı bir görüntüleme sağlar. Hareket artefaktlarına duyarlılığı azaltır, fizyolojik değişikliklerin gösterilebilmesini ve böylece serebral perfüzyon, difüzyon, kardiyak perfüzyon, hızlı T1 ve T2 hesaplamaları ve fonksiyo-

nel aktivasyon gibi bilgilerin elde edilmesini sağlar [2].

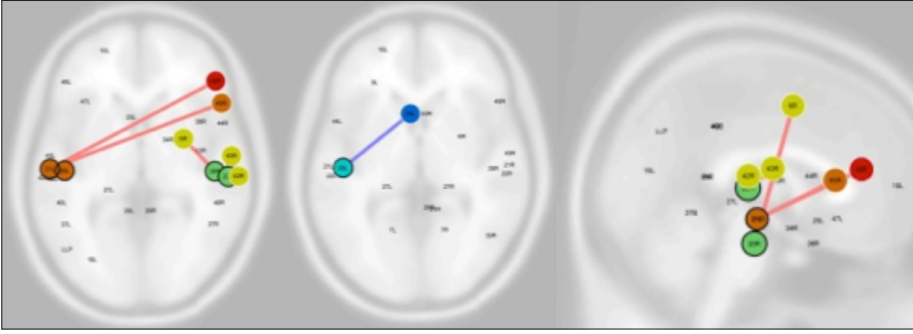
RF pulsu sonrasında frekans-kodlama gradyentini hızlıca açılıp kapatılarak k-space hızlıca doldurulur. Spiral k-space dolun tekniği ile atlamalar yapılarak alanın tamamının daha hızlı taranması ve çekim süresi kısaltılarak veri kalitesinin korunması amaçlanmaktadır (örneğin, 1, 3, 5, 2, 4, 6 gibi). Bu desenler kesit dilimleri arasındaki boşlukta hata oranını azaltmak için kullanılmaktadır (Resim 3) [3, 4]. Kesit-zaman düzeltmesinde (Slice-Time Correction)'de bu tekniklerden yararlanılır. Paralel görüntüleme ve eş zamanlı çoklu kesit gibi tekniklerle sinyal gürültü oranını



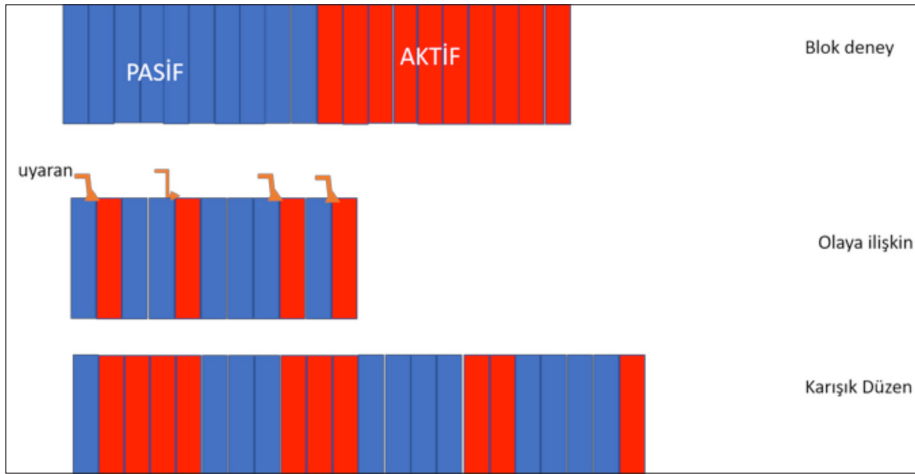
Resim 4. Inversion recovery referans görüntü

azaltmak hedeflenmektedir. Çünkü daha fazla veri daha fazla gürültü demektir [5, 6]. Bu yöntemler ile TR 8 katına kadar azaltılabilir. Böylece daha fazla kesiti daha kısa sürede elde ederek BOLD verisinin istatistiksel gücü artırılmaktadır. Ayrıca bu şekilde tarama süresi kısaltılır ve yaşlılarda ve çocuk hastalarda baş hareketinin etkisini azaltır.

Fonksiyonel MRG protokolünde önce referans MR görüntüleri elde edilir. T2 ağırlıklı FSE veya TSE (90° RF pulsu sonrası tekrarlayan 180° RF uygulanarak belirli sayıda faz kodlama döngüsü üzerine kurulu bir çekim tekniğidir) veya T1 inversiyon recovery görüntüler, beyin şablonunun daha büyük gruplarda istatistiksel verileri karşılaştırmasını sağlamak için 3D T1 ağırlıklı görüntüler kullanılır (Resim 4) [7]. Bazı tekniklerde fibre-tracking veya arteriyel spin labelling-perfüzyon görüntüsü eklenebilir [8, 9]. Ayrıca bazı çalışmalarda hiperkapnik CO2 solunumu ya da nefes tutma daha nitelikli sonuçlar elde etmek için kullanılabilir [10].



Resim 5. Epilepsi hastalarımızın dinlenme hali fMRG'lerinden oluşturulan DMN haritaları



Resim 6. Görev tabanlı fMRG dinamik düzenleri

BOLD görüntüsü iki şekilde elde edilebilir. Birincisi Echo planar gradient eko (GRE) sekansı (90°'den küçük RF pulsları ile faz kodlama döngüsü oluşturulur), ikincisi ise echo planar spin eko (SE) sekansıdır. EPI SE, kılcal damarlardan elde edilen BOLD bilgisi için en hassas yoldur. 1,5 T da SE sekansında intravasküler sinyal fMRG sinyalini baskımlarken 4T ve üstü manyetik alan kuvvetinde SE'da intravasküler sinyal kaybolur, BOLD kontrastı daha çok mikrovaskülatürde lokalize edilir. Yüksek alan güçleri SAR miktarını (Özgül Emilim Oranı) arttırmasıyla, bulantı, kusma ve diğer semptomlara neden olabilir. 3T üzeri manyetik alan gücünde istatistiksel anlamlılık da azaldığı için birçok çalışma 3T da yapılmaktadır. Burada da süreyi kısaltmak için hızlı SE sekansları (HASTE, TSE gibi) kullanılabilir. T2 verilerinin ve BOLD sinyallerinin kaçırılmaması ve nöropsikolojik çalışmalarda 1.5 T cihazlar yetersiz kalmaktadır [11]. Bütün bu veri toplama araçlarını verimli bir şekilde kullandıkta sonra, BOLD sinyalinin çok küçük bir veri olmasından dolayı; istatistiksel analiz için yine de veriyi gürültüden arındırmak ve düzeltmeler yapmak gereklidir [12]. Kullanılan MR cihazının özellikleri ve veriyi okurken kul-

landığı denklemler de verinin kalitesi ve verimliliği açısından büyük önem taşımaktadır.

Araştırmalarda 2007'e kadar 1.5T MR cihazları kullanılmıştır. Daha sonra ise 3 ve daha yüksek Tesla cihazlar kullanılmaktadır. Günümüzde araştırmaların %56'sı 3 ve üzeri Tesla'ya sahip cihazlar ile yapılmaktadır. Yüksek manyetik alan gücü görüntüyü netleştirilmeye ve veri kalitesini arttırmamıza yardımcı olduğu gibi negatif ve pozitif data miktarını da aynı oranda arttırarak daha fazla gürültüye neden olmaktadır [11].

fMRG Teknikleri

Dinlenme hali d-fMRG

Dinlenme hali (Resting state) fMRG'nin en önemli katkısı varsayılan ağ (default mode network) (DMN)'dir. Bu ağ ilk olarak Raichi ve ark. tarafından PET taramalarında keşfedildi ve dinlenme hali fMRG taramalarında da ayrıntılı olarak gözlemlenmiştir.

Beyin dinlenme durumunda da belirli perfüzyon değişikliklerine ve aktiviteye sahiptir. d-fMRG, 0.1'den daha düşük olan BOLD frekanslarını takip ederek oluşturulur. Bazı

alanların her zaman iletişim halinde olduğunu ve ağ olarak bağlandığı varsayılır (DMN) [13]. Gözlerin kapalı veya açık olması d-fMRG paterni ve ağ temelinde değişikliğe neden olmaktadır. d-fMRG süreçleri blok tasarımı gibidir, ancak hastanın tetkik sırasında hiçbir şey yapmaması gerekmektedir [14].

Dinlenme hali fMRG ile DMN'nin neredeyse tamamı keşfedilmiştir; pre-cuneus, medial frontal lob, inferior parietal kortikal bölgeler ve medial temporal lob (Resim 5). Son araştırmalar DMN'nin sadece dinlenme ve aktif erişim sistemi olmadığını, ayrıca beynin alınan görevlere uyumunu sağlaması için bir hızlı yanıt sistemi olduğunu göstermiştir [15].

Görev tabanlı fMRG

Adından da anlaşıldığı üzere görsel, duyuşal, işitsel, davranış manipülasyonu gibi uyarana verilen cevabın gözlemlendiği bir modeldir. Uyarı ve cevap kaydedildikten sonra, fenotipik, genotipik etki veya yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi ve zorluk seviyesi gibi hipotezler için daha fazla analiz yapılabilir. Bu model, hemodinamik değişiklikleri takip eden bir sistem üzerinde çalıştığımız için; tekrarlayan aktif ve pasif dinamik blokların tasarlanması gerekmektedir. Bu sayede oksihemoglobinin değişiklikleri istatistiksel olarak daha iyi değerlendirilebilir [16].

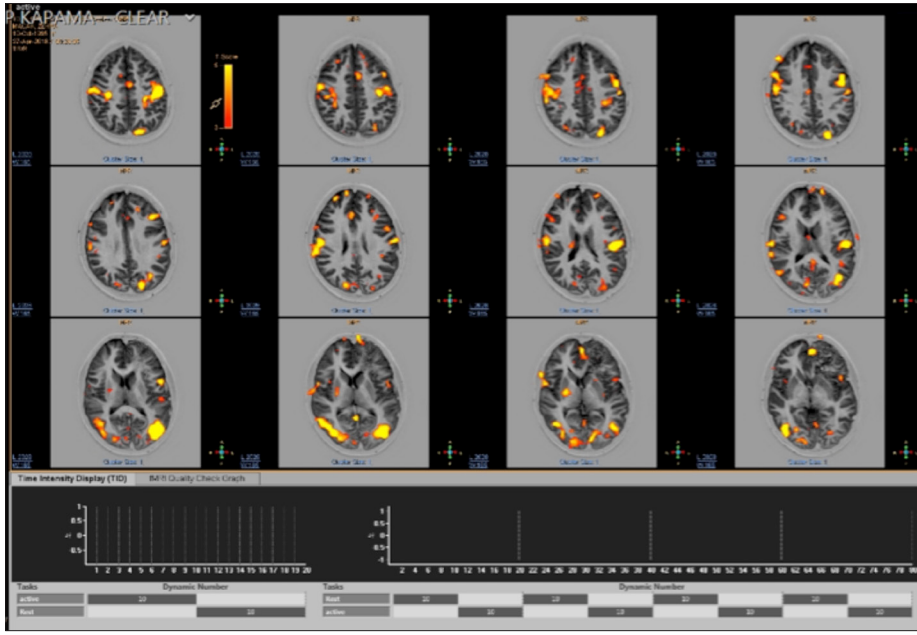
Görev tabanlı fMRG blok model, olaya ilişkin ve karışık düzen olmak üzere 3 modelden oluşur (Resim 6).

1. Blok Deney

Blok deneyde, uyarılar aynı sayıda blok formlardadır. Örneğin 10 aktif, 10 pasif dinamik görüntü elde edilir, herbiri 4 kez tekrarlanır. Eşit miktardaki pasif süre ile bölgedeki aktivitenin minimuma indirilerek aktivite anındaki farkın belirgin bir şekilde ortaya çıkması amaçlanmaktadır. Tümör cerrahisinde motor ve duyuşal fonksiyonların tümör tarafından etkilenip etkilenmediğinin gösterilmesinde ve önemli fonksiyonel alanların belirlenmesinde, epilepsi cerrahisi için dominant hemisfer belirlenmesinde kullanılır. El ve ayak parmaklarını açma-kapama, kelime üretme, fiil türetme, göz açma kapama, retinopati şeklinde görevler blok olarak verilmektedir (Resim 7) [16].

2. Olaya ilişkin

Blok deneyden farklı olarak belirli boşluklara veya uyarı zamanlarına sahip değildir. Bir deney tasarımında rastgele fakat belirli bir sayıda uyarı vardır. Uyarana denk gelen dina-



Resim 7. Blok deney düzeni ile heriki el parmak açip kapama bloğunda fMRG aktivitesi gösteren alanlar

mikler aktif olarak işaretlenir, geri kalanlar ise pasif olarak değerlendirilir. Yüz tanıma, anlamlı kelime, kelime gruplama gibi görevler tanımlanabilir. Deney deseninde bir yardımcı araç ile (buton vb) ilgili görev sırasında hangi dinamikte doğru veya yanlış cevap verildiği dolayısı ile hangi dinamiklerin aktif olduğu belirlenir [17].

3. Karışık Düzen

Karışık Düzen dizileri bilişsel/davranışsal ya da karmaşık bir görevin analizinde kullanılır. Bu dizilerde ölçülen durumlar aynı sayıda değildir ve aktif/pasif zamanları ve sayıları farklıdır. Sayma veya hatırlama gibi bilişsel maskeleye gerektirmeyen kompleks tepkileri analiz etme esnekliği sağlar. Aktif süreci uzatarak pasif aralığı kısaltmak ya da verilen uyarana göre hızlıca aktive olan alanların tespiti için örneğin 3 aktif 2 pasif daha sonra 4 aktif 3 pasif dinamik gibi deney desenleri ile elde edilme süresi uzamadan maksimum miktarda veri elde edilmesine olanak sağlar. 2-n- back deney deseninde kişiden açık gri alanları koyu gri alanlardan ayırt etmesi ve sayması istenir. Bu sırada hastanın yapılan tekrarlarında pasif sürenin eşit tutularak MR cihazında bulunması denek için olumsuz bir süreç oluşturmaktadır. Bu sebeple analizdeki pasif dönemi mümkün ölçüde daraltarak en kısa sürede en çok aktif verinin toplanması amaçlanan çalışmalarda karışık veri deseni kullanılabilir [16].

fMRG Verilerinin Analizi

Fonksiyonel MRG verilerinin analizi yalnızca bir hastanın veya çok sayıda hastanın verile-

rinin analize hazırlık için ön işlemden geçirilmesi ve sonra bu verilerin istatistiksel analizi ile gerçekleştirilir. Bugün tek tek hastaların analizi birçok cihazda otomatik olarak işlemektedir. Ancak tek veya çoklu gruplarda fMRG verisinin ön işlem ve işlem sonrası ve analizleri daha detaylı internet erişimli veya satın alınabilen ileri bilgisayar programları ile gerçekleştirilebilmektedir.

- Ön işlem (pre-processing)

Veriler analiz için kardiyak ve solunumsal artefaktlar, hareket artefaktları, yanlış pozitif veriler gibi çok fazla gürültüye sahiptir. Analizden önce istatistiksel gücü arttırmak için verilerin ön işlemden geçirilerek temizlenmesi/vurgulanması gerekmektedir.

1. Kalite garantisi: Bazen veriler arasında çok yüksek (sivri) veya büyük fMRG verileri vardır. Bu veriler araştırma sonucunu büyük ölçüde etkileyebilir. Bu nedenle, tarama sırasında meydana gelmeyen (çekim kaynaklı olmayan) dikenleri kontrol etmek için verilerin tarama sonrası ön analizinin yapılması gerekmektedir.

2. Kesit zaman düzeltmesi: EPI sekansında, her bir TR'de farklı beyin kesitleri vardır. Bu dinamikler komşu TR'lerdeki referans noktalarıyla yeniden yerleştirilir. Bu sayede Tek Kesitli Örneklemeye yöntemine kıyasla daha verimli sonuçlar elde edilebilir.

3. Baş hareket düzeltmesi: Özellikle yaşlı veya çocuk deneklerle yapılan MRG çalışma-

larında hastayı sabitleme, hasta ile kooperasyonu sağlama veya hareketli dinamiğin kaldırılması ya da interpolasyon ile zamansal düzeltme sağlanabilir. Baş hareketlerini engellemenin alternatif yolu, ileriye dönük hareket düzeltme "Promocor" teknikleridir. TR gecikmesi nedeniyle sadece yavaş baş hareketleri ile uyumlu olarak çalışır, o anda olan TR'yi değil bir sonrakini düzeltir [18].

4. Distorsiyon Düzeltmesi: fMRG görüntüleri statik alanların heterojenliğinden dolayı bozulabilir. Bu hataları önlemek için alan haritaları ve görüntü veya k-uzay enterpolasyonu süreçleri kullanılmaktadır [19].

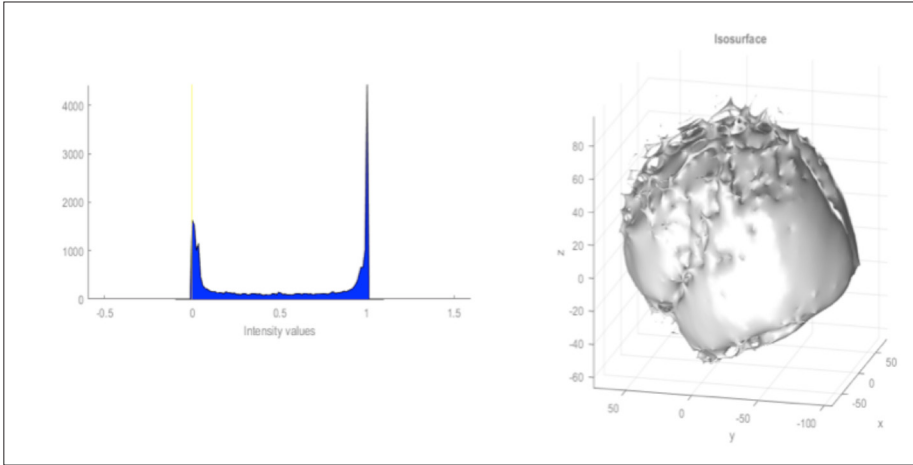
5. Geçici filtreleme: Görev süresinde, görevle ilgisi olmayan frekansların gücünün bastırılmasıyla çalışmaktadır [20].

6. Uzamsal Yumuşatma: Veriyi bulanıklaştırır, ilgisiz gürültü kaynaklarını baskılar. Gauss kerneli maksimize etmek için voksel kalınlığının iki katı tercih edilebilir. Tek çalışmalarda 4 mm.lik çekirdek boyutu önerilir, ancak grup analizinde 6-8 mm.lik çekirdek boyutları önerilir [21].

7. Fizyolojik gürültü düzeltmesi: Kardiyak (~ 0.8-1.3 Hz) ve solunum (~ 0.1-0.3 Hz) gürültüleri fizyolojik gürültü ismiyle anılmaktadır [22]. Fizyolojik veriler cihazla senkronize edilerek çözülebilir ya da veri bu hareketler için sonradan düzenlenebilir [23]. Kalp atış hızının değişmesi, derin nefes alma, CO2 inhalasyonu gibi etmenler BOLD genlik ve kan akışını etkiler [24]. Kalp hızında değişkenlik doğrudan BOLD sinyalini bozar ve dalgalanmalar yapar [25].

8. Fonksiyonel-yapısal ortak kayıt: Toplanan MRG verileri genellikle, voksel çözünürlüğü, görüntü bozulması, fizyolojik veya mekanik olarak yönelim ya da gürültü nedeniyle birbiriyle uyuşmamaktadır. Bu durum haritalama yaparken sorun yaratmaktadır. Bu yöntemle, uzamsal çözünürlükteki verilerin anatomisi yeniden örneklendirilir ve minimum kayıpla dönüştürülür [26].

9. Uzamsal normalleşme: Bütün beyinler birbirinden farklı şekillere sahiptir. Araştırmalarda belirli popülasyonlardan toplanan standart şablonlar ile veriler normalleştirilmektedir. Talairach atlas ve Montreal Neurological Institute (MNI) şablonları en çok kullanılanlardır. Bu prosedürler yoğunluk, yer işareti veya yüzey bazında yapılabilir [27, 28].



Resim 8. Anormal olan büyük ve küçük verilerin görsel yansıması

- İşlem Sonrası (Post-Processing)

A. Çoklu karşılaştırmalar için düzeltme:

Yanlış pozitif olarak etiketlenmiş büyük veriler hala veri setlerinde bulunmaktadır ve anlamlılık düzeyini düşürmektedir. Bu tür hataları önlemek için Bonferroni prosedürü tarafından oluşturulan Yakınsal Bilgi Hatası (Family Wise Error) ve algılanan aktivasyon arasında False Discovery Rate (FDR) kullanılır [29]. Diğer bir yöntemde belirli bir eşiğin üstünde olan vokseller bulunarak, kümenin gerçekten aktif olup olmadığı sıfır hipotezi ile test edilip hatalar tespit edilmeye çalışılır. Rastgele alan teorisi, Monte Carlo simülasyonu ve parametrik olmayan permütasyon teknikleri de kullanılır. Bu teknikler avantajlıdır ancak büyük kümeler için doğruluğu sınırlıdır [12].

B. Kalite garantisi: Yukarıda bahsedildiği gibi anormal olarak gözüken verinin doğruluğundan emin olmak için yürütülen bir süreçtir (Resim 8).

C. İstatistiksel Analizler

1. T testi analizleri

T testi analizleri, aynı istatistiksel grup verisine bağlı olan ve kullanıcının belirlediği anlamlılık düzeyinde bunları karşılaştıran bir istatistiksel analizdir. Aktif voxel sayısını ya da kaç sıra halinde voxelin anlamlı olacağını belirleyerek analiz düzenlenebilmektedir. T-Test analizi iki büyük probleme sahiptir. T-test analizinin birinci problemi hemodinamik süreçlerle ilgilidir. Burada oluşan problem vokselde bulunan hemodinamik sürecin farklı dinamikte aynı voxel sınırlarını taşımamasıdır. Diğer problem ise, beyin bölgelerinin vokselin tamamının içinde temsil edilememesidir. Bu durum da görüntü veya artefakt karışabilir [29].

2. Korelasyon analizi

Verinin her bir zaman dizisindeki senkronizasyonunu analiz eder. r değeri -1 ile +1 arasında değişmektedir. '0', korelasyon yok demektir ve +1 pozitif, -1 negatif korelasyon anlamına gelir. Hesaplanan r değerleri, istatistiksel analizler için t değerleri olarak dönüştürülebilir. Korelasyon testleri tekil aktivasyon veya test fazı için kullanılır, ancak fMRG projeleri her zaman birden fazla aktivasyon sürecine sahiptir, bu yüzden korelasyon analizi fMRG analizlerinde kullanılamaz [29].

3. Genel lineer model (GLM) analizi

Bu model denek ve kontrol data arasındaki uzamsal ve zamansal uyumluluğu ölçtüğü için fMRG analizlerinde sıkça kullanılmaktadır. GLM, voxel'in zaman serilerinin, model faktörlerin lineer kombinasyonuna uyup uyumadığını ölçer. GLM, görüntü bağımlı olmayan değişkenleri (yaş, cinsiyet, eğitim yılı vb.) ekleme olanağı vererek esnek bir deney deseni oluşturulabilmesini sağlar. GLM ile olayla ilişkili veriler kolayca analiz edilebilmekte, farklı alanlardaki psikofizyolojik etkileşimler incelenebilmektedir [30]. EEG gibi farklı görüntüleme metodları ile de koreledir [31].

Bu analizin başlıca sınırlılığı, spesifik fMRG uygulamalarında model varsayımlarıdır ve BOLD cevabının doğrusal olduğunu gerektirir. Fakat BOLD doğrusal olmadığından, daha yüksek modeller kullanılması gerekmektedir [30].

4. Çok değişkenli desen analizi (MVPA)

Korelasyon ve GLM analizi, tüm vokselleri diğer tüm voksellerle bağımsız olarak analiz eder. Fakat bu tek değişkenli analizler, beynin kompleks yapısının incelenmesine uymakta ve karmaşık bilişsel işlevleri analiz etmek için daha kapsamlı analiz yöntemlerine

ihtiyaç duyulmaktadır. Vokseli grup olarak analiz etmek onu teker teker ele almaktan daha etkin bir sonuç sağlamaktadır. Bu sebeple MVPA analizi, model şemaları ile çoklu vokselleri analiz etmek için kullanılmaktadır [32]. MVPA, 2001'den beri görsel ve bilişsel görevlerde kullanılmaktadır [33]. Matlab tabanlı Princeton MVPA tool box'ı (<http://code.google.com/p/princeton-mvpa-toolbox/>) ve python'a (<http://www.pympva.org>) çeşitli toolbox eklenerek kullanılmaktadır.

Voksellerin hangilerinin kapsama alındığı ya da hangi uzamsal ölçeğin kullanıldığı MVPA'nın performansını etkileyebilir. Farklı etkinleştirilmiş veri kümesi topografileri nedeniyle, MVPA'nın her veri seti kendine özgüdür. Bu nedenle karşılaştırmalı analiz zorlaşmaktadır [32].

D. Denekler arası analiz

Fonksiyonel MRG analizlerinde, birden fazla hasta ve tarama, data kalitesini arttırmak ve istatistiksel sonucu daha anlamlı kılmak için kullanılmaktadır. Grup düzeyinde çıkarım ve görev aktivasyonunun iki tekniği vardır. İlk yöntem, tüm konuları tek bir zaman dizisine birleştirmek, ardından bu verilere tek konu düzeyinde analiz uygulamaktır. Buna sabit etki analizi denir. İstatistiksel olarak güçlü görünmesine rağmen yüksek ölçekte görev yanıtları ile uyumsuzdur. Sabit etki analizi, aykırı değerlere çok duyarlıdır. Bu yüzden bu sonuçlar daha büyük popülasyona genellenemez. Rastgele etki analizi, daha çok fMRG çalışmalarında uygulanmaktadır. Her hastanın bir grup temsilcisi olduğunu varsayacak şekilde analiz eder. İki aşamada yapılan rastgele etki analizinde; ilk aşamada, her bir denek bağımsız olarak analiz edilmiştir. İkinci aşamada ise, ilk aşamadan toplanan veriler önemlilik açısından test edilmektedir [34].

Grup Veriseti fMRG Analizi

Grup verisi analizleri bir deneğin analizinden farklı olarak birçok verinin üstüste gelmesi sonucu oluşturulmuş ortak bir beyin matrisi oluşturularak incelenir. Bu sebeple bu verinin analizi bireysel analizden farklı değerlendirilmektedir (Tablo 1).

fMRG'nin Klinik Kullanımı

Fonksiyonel MRG sadece araştırmalarda kullanılmamaktadır, aynı zamanda baskın hemisferin belirlenmesi ve operasyon öncesi veya sonrası süreç değerlendirmelerinin belirlenmesi için epileptik hastalıklarda kullanılmaktadır. Alzheimer ve Parkinson Hastalığı gibi dejeneratif durumların tespiti, semptomların değerlendirilmesi açısından önemlidir.

Tablo 1. Grup verisi fMRG analiz teknikleri

	Kaynak	Dezavantaj	Avantaj
1- Kök Tabanlı [37]	Önceden belirli kökler	Datada olan kök dışı verileri kaçırma, yanlış tanımlama	
2- Bağımsız Bileşen Analizi (ICA) [36]	Ham fMRG datası	Gürültüyü bir tohum olarak tanımlaması mümkündür. İyi gürültü temizliği gerekir	Bütün datayı analiz eder
3- Kümeleme	Pozitif vksel yoğunluğu olan bölgeler seçilir	Yüksek gürültü temizliği gerekir. Seçilecek vksel boyutunun dikkatli seçilmesi gerekir	Farklı istatistiksel yöntemlere olanak sağlar
4- Desen Sınıflandırma	Hastalık ya da durum temelli bir deseni kullanır	Kullanıcı temelli desen sebebiyle Bias'a yatkınlık yaratır	Daha detaylı bir bölge analizi sağlar
5- Grafik Teorisi	ROI ve yapıları bağımsız karşılaştırır	Analizi zorlaştırır, ilişkisiz noktaları bağlı gösterebilir.	Genel datanın istatistiksel analizine olanak sağlar
6- Diğer Yöntemler	Tercihe bağlı	Sık kullanılmayan ve sadece belirli ekipler tarafından uygulandıkları için bias ve teorinin desteklenmesi konusunda dezavantajlılardır	Farklı hastalık ve gruplar için alternatif yöntemler elde etmemizi sağlar.

Alzheimer Hastalığı'nda fMRG'nin geçerlik güvenilirlik çalışması bulgularına göre; hipokampus dejenerasyonu ve atrofi spesifikliği %72, güvenilirlik %78 olarak saptanmış, çok değişkenli model yöntemi ile güvenilirlik %97'ye yükselmiştir [35].

Fonksiyonel MRG tümörü olan ve epilepsi cerrahisi planlanan hastalarda el/ayak parmaklarını açma- kapama, retinopi ve seçici dikkat testleri, kelime türetme taskları ile beyin fonksiyonlarının değerlendirilmesinde kullanılır. El/ayak parmaklarını açma kapama ile motor korteksin, retinotopi ile oksipital korteksin, kelime ve fiil türetme, anlamlı kelime gibi testlerle de konuşma ve kelime kullanımında aktif olarak kullanılan Wernicke, Broca alanları ve arkuat lifler değerlendirilir. Tümör nedeniyle bu alanlara olan baskı ile değişiklik, cerrahinin bu alanları etkileyip etkilemeyeceği değerlendirilir. Genel olarak belirli bir istatistiksel parametrik haritalandırma ile fMRG analizleri uygulansa da tümör, kafa içi basınç artışı sendromu vb. olgularda varsayılan haritalandırmada bozulmalar olacağı için bu alanların kullanıcı tarafından değerlendirilmesi daha doğru olmaktadır.

Bağlantısallık (connectom) analizi ile nöral ağ sistemlerinin düşünme, mantıksal analiz, tahmin süreçlerindeki rolü ve bu sistemlerin bir kısmı değiştiği ya da hasar gördüğü zaman neler olduğu analiz edilebilmektedir. Bu analizleri gerçekleştirmek için günümüzde SPM (Statistical Parametric Mapping) ve buna bağlı olan CONN (Connectivity Toolbox), FSL gibi yazılım araçları kullanılmaktadır [36-38].

fMRG Güvenilirliği

Fonksiyonel MRG, klinik ve araştırma süreçleri için en hızlı gelişen alan olmasına rağmen, istatistiksel anlamlılık ve veri analiz yöntemleri açısından problemlere sahiptir. Örneğin, GLM (Genel Doğrusal Model) veri olasılık haritaları ile belirlenir. Ancak güvenilirliği zayıftır, çünkü veri konumu kalp hızı veya beyin hemodinamik değişikliklerinden etkilenmektedir. GLM bize T-testi ANOVA ve ANCOVA istatistiksel analiz yöntemlerini vermektedir, ancak gürültü azaltma süreçleri nedeniyle güvenilirliğinden şüphe duyulmaktadır. Bu sınırlılıklar için Bağımsız Bileşen Analizi (independent component analysis) (ICA) veya aktivasyon yöntemlerine dayanan olasılık haritası da üretilmiştir; ICA ve olasılık haritası tabanlı uyarı yanıtı izlemi yapılmakta ve bu sayede daha temiz, detaylı bir model elde edilmektedir. Başka bir yöntem ise aktivasyonu takip ederek GLM üzerinde dağılım verilerini yeniden analiz etmektir [36].

Öncelikle, BOLD sinyali özellikle d-fMRG'de genliği nedeniyle oldukça hassastır. Bundan dolayı kardiyak pulsasyonlar ve solunum hareketlerinin değişkenliği BOLD verisini etkiler. Bu süreçler çoğunlukla dilim ve zaman düzeltmeleri ile ortadan kaldırılabilir (ön işlemler). Ayrıca psikolojik durum da BOLD sinyalini etkileyebilir, hormon seviyesi kontrolü ve psikolojik değerlendirme bu hataları önleyebilmektedir [37].

Yanlış pozitif veri ve Z/t skorları, aktif/pasif dönüşüm gibi problemler bir bias oluşturmamakla beraber güvenilirliği etkiler.

Ayrıca fMRG analizlerinde tip 1 ve tip 2 hatalarının (yanlış pozitiflik tip 1, yanlış negatiflik ise tip 2 hata olarak değerlendirilir) değerlendirilmesi gerekir. Tip 1 hatalarından kaçınmak için p değerlerini düşürmek en iyi seçenek olarak görünmektedir. Fisher $p < 0.05$ değerlerini, 1962 yılında davranış bilimleri için yeterli olduğunu bildirmiştir (100.000 vksel analizine denktir), ancak bu değerleri fMRG analizinde yeniden üretmek zordur. Bir fMRG verisi yaklaşık 5000 vksel analizi gösterir, bu sebeple $p < 0.001$ değeri yaklaşık 100 vkselle eşit olur ve bu şekilde fMRG verisi tekrarlanabilir ve ölçülebilir olur. Ancak araştırmalar, $p < 0.005$ (10 vksel) 'in, fMRG analizleri için en iyi tekrarlanabilir değerler olduğunu göstermektedir. Ayrıca; yakınsal bilgi hatası (family wise error) (FWE) ve yanlış keşif oranı (false discovery rate) (FDR) gibi süreçler ile de tip 1 ve 2 hatalarını azaltmak için çalışılmaktadır [38].

Düşük p değeri ile tip 1 hataları önlenmektedir. Ayrıca tip 2 hata tespiti de bu durumdan etkilenmektedir, aynı zamanda veri oranını, yanlış pozitif oranı artırır ve değerlendirme bu faktörlere dayanmaktadır. P değeri 0.0005 ise, örneğin, sahte pozitif oranı tespiti %30'dur, tip 2 hata ise %67'dir. Ancak $p < 0.001$ ise hata tespit oranı %86, $p < 0.0001$ ise %96 olacaktır. FWE, tip 1 hatalarının azaltılmasına olanak sağlarken, FDR ise tip 2 hataları için çözüm olarak kullanılabilir [38].

Görünürlüğe odaklanmak da bizi bias'a götürebilir. Örnek sayısını ve oranını arttırmak bistan korunmak için bir çözüm olabilir fakat bu da maliyeti ve süreci arttırmaktadır. İsta-

tistiksel paradigmlar değıştikçe sonuçları da değıştirebilir ve bias oranını arttırabilir.

İstatistiksel anlamlılığın yanında, dil ve algı paradigması gibi faktörler de sonuçların ve beyindeki aktif alanların (İngilizce ve çince anadil konuşanların kelime algılamada kullandıkları alanların farklı olması) farklı bulunmasına neden olabilir [39].

Sinyal gürültü oranını korumak fMRG'de çok önemli bir konudur. Fonksiyonel MRG analizini güvenilir hâle getirmek için sinyal sayısını özellikle gürültü sayısından çok daha fazla yapılması gerekmektedir. Ancak, ham veriler büyüdüğünde, aynı zamanda gürültüyü de büyütür ve bu durum daha büyük miktarlarda veri almamızı sınırlar. Bu faktörleri hesaplamak için inter küme düzeltmeleri (ICC) kullanırız. ICC ile aynı voksellerin farklı zaman kesitlerinde aynı olup olmadığını hesaplarız. fMRG analizinde bu oranlar 0.6 ile 0.7 arasındadır. Sinyal düzeltme sistemleri hakkında pek çok yöntem tartışılmaktadır ancak çoğunlukla ICC ve voksel tabanlı analizler kullanılmaktadır. Bu faktörler ve yöntemler olmasına rağmen, bazı hastalık paradigmlarında ve istatistiksel analizlerde özgüllük değışebilir. Anlamlılık, süreçlerde kullanılan cihazlara göre değışebilir. Spesivitenin sağlanması için en az 10 hasta katılmalıdır [40].

Tartışma

Fonksiyonel MRG 1990'dan beri hızla ve sürekli olarak gelişmeye devam etmektedir. Eleştiriler ve güvenilirlik sorunlarına rağmen, bilişsel bilimlerde önemli analiz tekniklerinden biridir. Yeni araştırma yöntemleri ve istatistiksel analiz yöntemleriyle Epilepsi, Alzheimer hastalığı, diğer kranial hastalıklar ve bilişsel/davranışsal bozuklukların tanı ve süreç değeriendirilmesi için kullanılabilir. Fonksiyonel MRG analizlerinde birçok analiz süreci otomatikleştirilmiş de olsa, verinin birçok faktörden etkilenmesi, elde edilen verinin değışkenliği ve aralıklarının net belirlenmemesi (pozitif ve negatif durumların sayısal eşiklerinin çok net olmaması, kişi ve ana göre değışmesi) radyoloğun karar verme sürecinde etkin rol oynamasını gerektirmekte ve vaka analizlerini zorlaştırmaktadır. Son zamanlarda yapılan tartışmalarda da bahsedildiği gibi, analiz tekniklerinin yeni olması ve istatistiksel analizin çok zor olması sebebiyle radyologlar fMRG analizlerinde aktif rol oynamak zorunda kalmaktadır. Günümüzde güçlenen işlemci yapıları ve sistemler sayesinde fMRG analizleri aynı grup üzerinde bile tekrar değeriendirildiğinde sonuçların yer

yer farklılaşması bu durumu daha açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Verilerin tekrarlanabilirliğinin önemine rağmen bu süreçler fMRG analizlerinin hala analiz süreçlerinde otomasyonunu engellemektedir. Birçok yapay zekâ ve öğrenen makine teknikleri ile veriler analiz edilmeye ve doğruluk değeri yükseltmeye çalışılsa da şu anda bu süreçler de yeni teknolojiler olması sebebiyle klinisyen kontrolüne mahkumdur. Ayrıca nöronal organizasyonun anlaşılmasında etkin olarak kullanılabilir [39].

Fonksiyonel MRG ile yapılan araştırmalar, büyük veri sorununa ve verinin karmaşıklığına rağmen, son 2 yılda klinik araştırmaları ve beyin araştırmalarını daha verimli hâle getirmektedir. Özellikle teknolojinin yardımıyla, analiz yöntemlerinde ve simülasyonlarda olan iyileşmeler, araştırmalarda daha az hata oranı ve daha etkin sonuçlar sağlamaktadır. Bu gelişmelerle birlikte araştırmalar daha değeri ve güçlü veriler sunmaktadır [40].

Günümüzde yapılan araştırmalarda çoğunlukla fMRG'nin gelişim hızı ve güvenilirliği hakkında tartışılmaktadır. Araştırmalarda; yumuşatma, FWE, FDR, Gauss kernel, hata düzeltme, dilim ve zaman düzeltmeleri gibi konulara odaklanarak fMRG tanımının geliştirilebileceği, başarısının arttırılacağı, sistemlerin işleriğinin güçlendirilebileceği üzerinde durulmaktadır.

Ayrıca magnetoensefalografi gibi yöntemler de fMRG'yi aslında dinamiksel bir basamak olarak görmemizi düşündürebilir. Çünkü bu yöntem ile fMRG gibi doku kan oksijenasyonu değışimi üzerinden değeri, direk nöron üzerindeki elektriksel yük değışikliklerinin oluşturduğu manyetik alan değışikliklerinin milisaniye bazında ölçüm yapılabilmesi beyin fonksiyonelliğinin araştırılmasında bize yeni bir boyut açmıştır. Bu teknik ile fMRG ve EEG üzerinde elde ettiğimiz istatistiksel gücü birleştirerek ileride yapılacak analizler ile beyin yapısı ve fonksiyonları hakkında daha detaylı bilgiler elde ederek, klinik tabloları daha derinlemesine inceleme, hastalık ve sonuçlarını izleme, önleme hakkında daha net bilgiler elde edebileceğiz.

Sonuç

Büyük verilerle ilgili en çok eleştirilen konulardan biri, fMRG verisinin işlenmesi, sinirsel işlemde daha uzun sürmektedir, bu nedenle küçük aktivasyon alanlarını tespit edilmesi ve bazı bilişsel işlevler (hafıza gibi) sonuçları etkileyebilir ve sonuçların kalitesini etkileyebi-

liir. Ancak bugün fMRG ve d-fMRG yöntemleri günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır ve araştırmalar devam etmektedir.

Hakem Değeriendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir – K.K., E.A.; Literatür Taraması – K.K., E.A.; Yazıyı Yazan – K.K., E.A.; Eleştirel İnceleme – K.K., E.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Buxton RB, Wong EC, Frank LR. Dynamics of blood flow and oxygenation changes during brain activation: the balloon model. *Magn Reson Med* 1998; 39: 855-864. [CrossRef]
2. Stehling MK, Turner R, Mansfield P. Echo-planar imaging: magnetic resonance imaging in a fraction of a second. *Science* 1991; 254: 43-50. [CrossRef]
3. Mansfield P. Multi-planar image formation using NMR spin echoes. *IOP* 1977; 3: L55. [CrossRef]
4. Bernstein MA, King KF, Zhou XJ. *Handbook of MRI pulse sequences*. Elsevier, 2004. [CrossRef]
5. Sodickson DK, Manning WJ. Simultaneous acquisition of spatial harmonics (SMASH): fast imaging with radiofrequency coil arrays. *Magn Reson Med* 1997; 38: 591-603. [CrossRef]
6. Chen L, T Vu A, Xu J, et al. Evaluation of highly accelerated simultaneous multi-slice EPI for fMRI. *Neuroimage* 2015; 104: 452-459. [CrossRef]
7. Mugler JP 3rd, Brookeman JR. Three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3D MP RAGE). *Magn Reson Med* 1990; 15: 152-157. [CrossRef]
8. Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-407. [CrossRef]
9. Borogovac A, Asllani I. Arterial Spin Labeling (ASL) fMRI: advantages, theoretical constraints, and experimental challenges in neurosciences. *Int J Biomed Imaging* 2012; 818456. [CrossRef]
10. Chang C, Thomason ME, Glover GH. Mapping and correction of vascular hemodynamic latency in the BOLD signal. *Neuroimage* 2008; 43: 90-102. [CrossRef]
11. Geißler A, Fischmeister FP, Grabner G, et al. Comparing the Microvascular Specificity of the 3- and 7-T BOLD Response Using ICA and Susceptibility-Weighted Imaging. *Front Hum Neurosci* 2013; 7: 474 [CrossRef]
12. Woo CW, Krishnan A, Wager TD. Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses:

- pitfalls and recommendations. *Neuroimage* 2014; 91: 412-419. [\[CrossRef\]](#)
13. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1-38. [\[CrossRef\]](#)
 14. Patriat R, Molloy EK, Meier TB, et al. The effect of resting condition on resting-state fMRI reliability and consistency: a comparison between resting with eyes open, closed, and fixated. *Neuroimage* 2013; 78: 463-473. [\[CrossRef\]](#)
 15. van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 2010; 20: 519-534. [\[CrossRef\]](#)
 16. Petersen SE, Dubis JW. The mixed block/event-related design. *Neuroimage* 2012; 62: 1177-1184. [\[CrossRef\]](#)
 17. Dale AM. Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp* 1999; 8: 109-114. [\[CrossRef\]](#)
 18. Power JD, Mitra A, Laumann TO, Snyder AZ, Schlaggar BL, Petersen SE. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI. *Neuroimage* 2014; 84: 320-341. [\[CrossRef\]](#)
 19. Hutton C, Bork A, Josephs O, Deichmann R, Ashburner J, Turner R. Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. *Neuroimage* 2002; 16: 217-240. [\[CrossRef\]](#)
 20. Satterthwaite TD, Elliott MA, Gerraty RT, et al. An improved framework for confound regression and filtering for control of motion artifact in the preprocessing of resting-state functional connectivity data. *Neuroimage* 2013; 64: 240-256. [\[CrossRef\]](#)
 21. Lindquist MA, Loh JM, Yue YR. Adaptive spatial smoothing of fMRI images. *Statistics and Its Interface* 2010; 1: 3-13. [\[CrossRef\]](#)
 22. Birn RM, Diamond JB, Smith MA, Bandettini PA. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI. *Neuroimage* 2006; 31: 1536-1548. [\[CrossRef\]](#)
 23. Verstynen TD, Deshpande V. Using pulse oximetry to account for high and low frequency physiological artifacts in the BOLD signal. *Neuroimage* 2011; 55: 1633-1644. [\[CrossRef\]](#)
 24. Birn RM, Murphy K, Bandettini PA. The effect of respiration variations on independent component analysis results of resting state functional connectivity. *Hum Brain Mapp* 2008; 29: 740-750. [\[CrossRef\]](#)
 25. Shmueli K, van Gelderen P, de Zwart JA, et al. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal. *Neuroimage* 2007; 38: 306-320. [\[CrossRef\]](#)
 26. Gholipour A, Kehtarnavaz N, Briggs R, Devous M, Gopinath K. Brain functional localization: a survey of image registration techniques. *IEEE Trans Med Imaging* 2007; 26: 427-451. [\[CrossRef\]](#)
 27. Talairach J. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain-3-dimensional proportional system. An approach to cerebral imaging, Thieme 1988.
 28. Brett M, Johnsrude IS, Owen AM. The problem of functional localization in the human brain. *Nat Rev Neurosci* 2002; 3: 243-249. [\[CrossRef\]](#)
 29. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002; 15: 870-878. [\[CrossRef\]](#)
 30. Friston KJ, Buechel C, Fink GR, Morris J, Rolls E, Dolan RJ. Psychophysiological and modulatory interactions in neuroimaging. *Neuroimage* 1997; 6: 218-229. [\[CrossRef\]](#)
 31. Goldman RI, Stern JM, Engel J Jr, Cohen MS. Acquiring simultaneous EEG and functional MRI. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1974-1980. [\[CrossRef\]](#)
 32. Haxby JV. Multivariate pattern analysis of fMRI: the early beginnings. *Neuroimage* 2012; 62: 852-855. [\[CrossRef\]](#)
 33. Norman KA, Polyn SM, Detre GJ, Haxby JV. Beyond mind-reading: multi-voxel pattern analysis of fMRI data. *Trends Cogn Sci* 2006; 10: 424-430. [\[CrossRef\]](#)
 34. 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: 140-151. [\[CrossRef\]](#)
 35. 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: 537-541. [\[CrossRef\]](#)
 36. Monti MM. Statistical Analysis of fMRI Time-Series: A Critical Review of the GLM Approach. *Front Hum Neurosci* 2011; 5: 28. [\[CrossRef\]](#)
 37. Chang C, Cunningham JP, Glover GH. Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function. *Neuroimage* 2009; 44: 857-869. [\[CrossRef\]](#)
 38. Lieberman MD, Cunningham WA. Type I and Type II error concerns in fMRI research: rebalancing the scale. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2009; 4: 423-428. [\[CrossRef\]](#)
 39. Zulkifli NSA, Othman MF, Kamal NF. A Review: Fundamental and applications of functional magnetic resonance imaging (fMRI) on brain learning activities. *AMIS* 2012: 85-90.
 40. Bennett CM, Miller MB. How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? *Ann N Y Acad Sci* 2010; 1191: 133-155. [\[CrossRef\]](#)