



fMRI Deneylerinin Tasarımı, Yürütülmesi ve Analizi Design, Execution, and Analysis of fMRI Experiments

Kaya Oğuz

Department of Computer Engineering
Izmir University of Economics, Izmir, Turkey
kaya.oguz@ieu.edu.tr

Özetçe —Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme beyin fonksiyonlarının beynin bölgeleriyle ilişkilendirilmesini amaçlar. Hangi beyin bölgesinin aranan fonksiyonu üstlendiğini anlamak için beyne fonksiyonla ilişkili uyaranlar gönderilmeli ve beyinin zaman içinde değişimi izlenmelidir. Zaman içinde değişen görüntüler elde etmek, fonksiyonel görüntülerden çıkarım yapmayı yapısal görüntülere göre daha da karmaşık ve zor bir hale getirir. Deneyin doğru tasarlanması için doğru soruların sorulması, doğru uyaranların doğru zamanlarda verilmesi, elde edilen verilerin deneyin tasarımına göre analiz edilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak deneyin tasarımı bütün sürece etki etmektedir. Bu bildiride, fMRI deneylerine ait süreçlerde izlenen yolları, yazılımları, donanımları, karşılaşılan zorlukları ve çözümlerini bir araya getirerek genel bir görünüm sunulmaktadır.

Anahtar Kelimeler—fMRI, istatistiksel analiz, deney tasarımı

Abstract—Functional magnetic resonance imaging aims to correlate brain functions with the regions of the brain. To find out the region responsible for a brain function, the brain should be exposed to stimuli related to the function, and the changes in time should be monitored. To acquire images that change over time makes it more complex and difficult to extract deductions from functional images than structural images. To get the design right, it is necessary to ask the right questions, to give the correct stimuli at the right times, and to analyze the obtained data according to the design of the experiment. As a result, the design of the experiment affects the whole process. This paper presents a wide view of the complete process in the design, execution and the analysis of fMRI experiments, along with the related software and hardware requirements, as well as mentioning the challenges involved.

Keywords—fMRI, statistical analysis, experimental design

I. GİRİŞ

Manyetik rezonans (MR) dokuların yapısının görülmesini sağlayan, sıklıkla kullanılan ve invazif olmayan bir görüntüleme tekniğidir. Fonksiyonel (işlevsel) manyetik rezonans görüntüleme (functional Magnetic Resonance Imaging - fMRI) ise, beyin fonksiyonlarının beynin bölgeleriyle ilişkilendirilmesini amaçlar. Her ikisi de hem klinik hem de araştırma amaçlı olarak kullanılan yöntemlerdir. Örneğin, fMRI bir beyin tümörü ameliyatından önce, tümörün konuşma ya da motor alanlarına yakın olması durumunda, bu alanların

tümör ve ödemden dolayı değişen yerlerinin tespiti için kullanılmaktadır [1].

Yapısal ve fonksiyonel görüntüler arasındaki fark, elde edilen verinin içeriğinde olduğu kadar, verinin elde edilmesinde izlenen yollarda da ortaya çıkmaktadır. Hangi beyin bölgesinin aranan fonksiyonu üstlendiğini anlamak için beyne fonksiyonla ilişkili uyaranlar gönderilmeli ve beyinin zaman içinde değişimi izlenmelidir. Bu açıdan, yapısal görüntüler bir fotoğraf, fonksiyonel görüntüler ise bir film gibi düşünülebilir.

Zaman içinde değişen görüntüler elde etmek, fonksiyonel görüntülerden çıkarım yapmayı yapısal görüntülere göre daha da karmaşık ve zor bir hale getirir. Deneyin doğru tasarlanması için doğru soruların sorulması, doğru uyaranların doğru zamanlarda verilmesi, elde edilen verilerin deneyin tasarımına göre analiz edilmesi gerekmektedir. Sonuç olarak deneyin tasarımı bütün sürece etki etmektedir. Bu bildirinin amacı, fMRI deneylerine ait süreçlerde izlenen yolları, karşılaşılan zorlukları ve çözümlerini sunmaktır. fMRI, beyin fonksiyonlarının bölgelerinin tespiti dışında fonksiyonel bağlantıların bulunmasında da kullanılmaktadır. Fakat bu bildiride diğer kullanım alanlarını kapsam dışında bıraktık.

Bildirinin içeriği şu şekildedir. Bir sonraki bölüm deney süreçlerinde ihtiyaç duyulacak temel kavramları, Bölüm III ise fMRI deneylerinin nasıl tasarlandığını anlatmaktadır. Deneyin yürütülmesi Bölüm IV, deney sonucu toplanan verilerin analizine de Bölüm V altında değindik. Son olarak da fMRI ile karşılaşılan çeşitli zorluklara Bölüm VI altında bahsettik.

II. TEMEL KAVRAMLAR

Her şeyden önce fMRI deneylerinin tasarımında, yürütülmesinde ve analizinde ihtiyaç duyulan temel kavramlardan bahsetmek uygun olacaktır.

İster MRI, ister fMRI olsun, görüntüler koronal, aksiyal veya sagittal düzlemlerinin biri boyunca dilim dilim iki boyutlu görüntüler şeklinde alınır. Bu dilimler bilgisayarda iki boyutlu gözükseler de bir kalınlıkları vardır. Görüntünün iki boyutu ve dilimin kalınlığı sayesinde pikseller aslında üç boyutlu hacimleri temsil etmekte ve bu hacimlerden toplanan sinyallerin ortalama değerlerini göstermektedirler. Bu küçük birim hacimlere pikselden esinlenerek *voksel* adı verilmiştir. Bu kalınlık sayesinde çekimin yapıldığı düzlem dışındaki diğer düzlemler de, iki boyutlu dilimler şeklinde görülebilir.

fMRI'nin çalışma prensibi sinir hücrelerinin ihtiyaç duyduğu oksijenin hemoglobinin ile taşınmasına dayanır. Hemoglobin oksijen taşıırken diyamanyetik, oksijen taşımadığında da paramanyetik olduğu için kanda oksijen olup olmaması manyetik alanı bozmakta, bu bozulma da MR cihazı tarafından T2* relaksasyon zamanı ile yakalanabilmektedir. Kandaki bu oksijene bağlı değişime BOLD (Blood Oxygen Level Dependent, kan oksijen seviyesine bağlı) kontrastı adı verilmektedir [2].

Beyin bir uyarana ile karşılaştığında beyin ilgili bölgelerine oksijen taşır, ve bölgedeki voksellerin BOLD sinyallerinde bir artış olur. Sinir hücreleri oksijeni kullandıkça oksijen derişimi ve buna bağlı olarak BOLD sinyali eski değerlerine döner. Uyarana verilen bu tepkiye hemodinamik tepki fonksiyonu (hemodynamic response function, HRF) adı verilir. HRF görsel ve motor korteksi gibi iyi çalışılmış bölgeler üzerinde yapılan empirik deneylerle gözlemlenebilir [3], [4]. Bu çalışmalar sinyalin altı saniye dolaylarında en yüksek değerine ulaştığını, başlangıç değerinden biraz daha aşağı inip, on beş, yirmi saniye içerisinde eski değerlerine döndüğünü göstermektedir. Her ne kadar bu özellikler kişiden kişiye ve hatta aynı kişide bölgeden bölgeye farklılıklar gösterse de, HRF'in grafiği kararlı bir şekilde benzerlik göstermektedir. Bu şekil iki gamma fonksiyonunun farkı olarak tanımlanmıştır. HRF'in şekilsel ve zamansal özellikleri fMRI deney tasarımı ve sonuçların analizi için önem taşımaktadır.

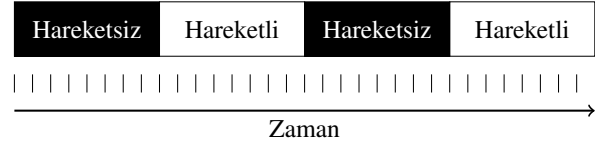
III. DENEY TASARIMI

Aranan beyin fonksiyonlarının hangi bölgelerde etkin olduğunun anlaşılması, beyin gibi her bölgesinin sürekli çalıştığı karmaşık bir organda çok dikkatlice hazırlanmış ve büyük bir hassasiyetle yürütülmüş deneylerle mümkündür.

Bir sistem ya da süreci anlamak ve öğrenmek için sistemin girdilerini ve parametrelerini değiştirip sonuçların gözlemlendiği deneyler yapmak gerekir [5]. Bu deneylerin tasarımları temel olarak üç başlıkta toplanır; (i) kategorik, (ii) parametrik, ve (iii) faktöriyel [6]. fMRI deneyleri için bu tasarımlar farklı türlerle katılımcılara sunulabilir. Sunum türlerinden en sık kullanılanları da blok ve olaya dayalı deneylerdir [7], [8].

Kategorik tasarım kullanılan bir deneyde, aranan fonksiyonun yer aldığı ve yer almadığı iki görev vardır. Bu iki görev süresince toplanan BOLD sinyalleri arasındaki fark kullanılarak beyin etkin bölgelerinin bulunması amaçlanır. Motor alanı bulunmak istenirse, deneyin hareket ettiği ve etmediği iki görev kullanılabilir. Hareket ettiği görevde belirli bir süre boyunca parmaklarını oynatması istenir. Diğer görevde ise katılımcı hiçbir şey yapmadan durmalıdır. Bu deneyi blok tasarımı ile sunmak istersek Şekil 1 ile gösterilen deneyi önerebiliriz.

Şekil incelendiğinde hareketsiz görevin yer aldığı her blokta sonra yine aynı sürede olan bir hareketli görevin geldiği görülmektedir. HRF ile BOLD sinyalinin ortalama altı saniye içinde en yüksek değerine ulaştığını kabul edersek bu blokların sürelerinin bu artışı yakalayabilecek uzunlukta olmaları gerekir. fMRI deneylerinde bütün beyin belirli aralıklarla çekilmesi (TR, repetition time) T2* relaksasyon süresinin kısıtları nedeniyle 2 ya da 3 saniyede bir yapılabilmektedir. Şekilde blokların hemen altında yer alan çizgiler beyin görüntüsünün alındığı anları göstermektedir. Gerçek bir deneyde daha fazla sinyalin toplanabilmesi için bloklar birçok kez tekrarlanır.



Şekil 1: Hareketsiz ve hareketli görevlerin yer aldığı basit bir fMRI deney tasarımı. Görevlerin altındaki çubuklar tam bir beyin taramasının yapıldığı anları gösterir.

Kategorik bir tasarımın blok bir deneyle nasıl hazırlanacağına örnek olması için bir problem daha önerelim: "Bir kişinin yüzünü tanıırken beyin hangi bölgeleri çalışır?" Bu problemde eğer katılımcı bir görevde hiçbir şey yapmaz, diğer görevde de tanıdık yüzler görürse, iki görevin farkında birçok fonksiyon bir arada bulunmuş olur. Bu yüzden aranan fonksiyonu içermeyen ilk görev "tanıdık olmayan bir yüz", aranan fonksiyonu içeren görev de "tanıdık bir yüz" olarak seçilebilir. Deney bu görevlerle yine Şekil 1 ile verilen tasarımda uygulanabilir.

Parametrik tasarımlar, adından da anlaşılacağı üzere, görevin kendisinin değil, parametrelerinin değiştirilip artan BOLD sinyali ile parametrelerin değişimleri ile çıkarım yapılmasını sağlar. Sık kullanılan bellek görevlerinden biri olan *n-geri* (*n-back*) parametrik olarak tasarlanıp, blok olarak yürütülebilir. Faktöriyel tasarımlar ise iki görevin tek başlarına ve birlikte sunuldukları tasarımlardır. Bu sayede iki görevin bir arada olduğu anlar ile tek olan anlar arasındaki farklara bakılarak görevlerin etkileri gözlemlenebilir [8].

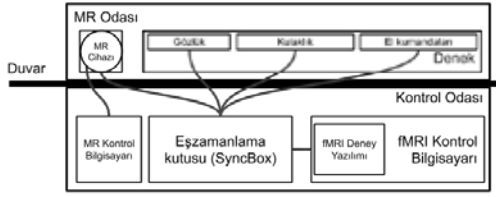
Olaya dayalı deneylerde deneyin yapısı ve görevlerin süreleri blok deneyler gibi belirli değildir. Deneyin cevaplarına bağlı olarak farklı görevler farklı sürelerde sunulabilir. Bu işlem sürekli tekrarlayan görevler sonucu oluşabilecek habitüasyondan korunurken, alınan sinyal miktarını azaltabilir ve deney sonrası analizi zorlaştırır.

Bir fMRI deneyinin tasarımı alınacak bütün sonuçları etkileyeceği için bu adımın dikkatlice yürütülmesi gerekmektedir. Eğer imkan varsa deneme çekimleri yapılmalı, sonuçları analiz edilmeli, deneme sonuçlarına katılan katılımcılardan geri dönüş alınmalıdır. Problemin doğru belirlenmesi ve deneyin ona göre hazırlanması fMRI verilerinin elde edilme sürecinde harcanan emek ve zamanın boşa gitmemesini sağlayacaktır.

IV. DENEYİN YÜRÜTÜLMESİ

fMRI deneyleri katılımcıyla etkileşimli uygulamalardır. Görüntü ve sesler kullanılır, katılımcıdan yanıtlar alınır. Olaya dayalı deneylerde bu yanıtlar deneye yön verebilir. Deneyin verdiği yanıtlar analize eşarpan olarak dahil edilebilir. Bu gereksinimler bir yazılım gerektirir ve tasarlanan deneyin yürütülmesi hem yazılımsal, hem de donanımsal ihtiyaçlar doğurur.

Şekil 2 Ege Üniversitesi 3 Tesla MR Ünitesinin kurulum şemasını göstermektedir. MR cihazları kendilerine ait özel odalarda bulunurken, cihazı kontrol eden bilgisayar ayrı bir odada, bir kontrol odasında bulunur. Bu yazılım ile cihazın modu ve ayarları kontrol edilir.



Şekil 2: Ege Üniversitesi 3 Tesla MR Ünitesi Kurulumu. MR odasındaki gözlük, kulaklık ve el kumandaları MR uyumludur ve MR cihazı ile birlikte eş zamanlama kutusuna bağlıdır (Syncbox) [9].

fMRI deneylerinde manyetik ortamdan zarar görmeyen ve çekim sırasında görüntüyü bozmayan MR uyumlu gözlük, kulaklık ve el kumandaları kullanılır. Bütün bu donanımlar ve MR cihazının kendisi eşzamanlama kutusuna, onunla birlikte de fMRI kontrol bilgisayarına bağlıdır. Gözlükler ikinci bir ekran, kulaklıklar ikinci bir ses çıkışı, ve el kumandaları da ikinci bir klavye gibi işlev görür. Bu sayede fMRI deneyi yazılımsal olarak bu bilgisayarda çalıştırılıp, deneye ulaştırılır.

Donanımsal kısmın yanı sıra, deneyin yazılım olarak gerçekleşmesi hem deney sırasında, hem de farklı bir içerikle deneyden önce katılımcıların eğitimi için kullanılır. Deneyin gerçekleşmesi için birçok yazılım ortamı mevcuttur. Bunlar arasında ticari yazılımlar olan E-Prime [10] ve Presentation [11] yer aldığı gibi, açık kaynak bir proje olan PsychoPy [12] de vardır. Bütün bu yazılımların ortak özelliği, fMRI deneylerinde yer alan metin, görüntü, ses ve girdilerin kontrolü için bir platform oluşturmalarıdır. E-Prime ve PsychoPy deneylerin grafik arayüz kullanarak ve programlamaya gerek olmadan hazırlanabileceğini öne sürerken, Presentation JavaScript'te benzeyen kendi programlama dilleri ile daha esnek bir yapı sunmayı hedefler. Bu yazılımlar deney süresince olan olayları da kayıt altına alırlar. Bu sayede deneyin analizi sırasında bu bilgilerden yararlanılır. fMRI deneyi bu yazılımlara ihtiyaç olmadan başlı başına bir yazılım olarak da gerçekleştirilebilir. Deneyimlerimizde Java programlama dili ve SQLite veritabanını kullanarak başarılı bir şekilde deneyleri yürüttük.

Deneyin başarılı olarak yürütülmesi uygun katılımcıların bulunmasına ve bu katılımcıların MR cihazına girmeden önce deney hakkında eğitilmesine de dayanır. Bu açıdan katılımcıların deneyin farklı bir içerikle etkileşimli olarak, ya da bir video şeklinde izletilerek hazırlanmaları gerekir. Özellikle uzun süren deneylerde katılımcıların sıkılıp yanıt vermeme, ya da rastgele yanıtlar ile soruları geçiştirme eğilimleri olabilir. Deney sonrası yapılacak kısa bir görüşme bu katılımcıların tespitini kolaylaştırır ve bu verilerin çalışma dışına alınarak deneyin doğru sonuçlar vermesini sağlar.

V. VERİ ANALİZİ

fMRI ile elde edilen veriler deneyin yapısı kullanılarak analiz edilir. Deney de analiz kısmı düşünülerek tasarlanır. Birbirlerine bağlı ve birbirlerini destekleyen bu iki önemli kısım için en sık kullanılan yöntem genel doğrusal modeldir (general linear model, GLM). GLM kullanılan iki yazılım, SPM (Statistical Parametric Maps) [13] ve FSL (FMRIB Software Library) [14] bir dizi önışleme adımlarından sonra bir tasarım

matrisi ve kontrast vektörü ile verilerin analizine imkan sağlarlar.

fMRI deneyi sonucunda her katılımcı için yapısal ve bir dizi fonksiyonel görüntü elde edilir. Görüntüler analiz edilmeden önce önışleme adımlarından geçirilirler. Bu adımlar, fonksiyonel görüntülerin serideki ilk çekime göre hizalanması, her dilimin zamansal olarak aynı ana denk getirilmesi, yapısal görüntü ile ortalama fonksiyonel görüntünün çakıştırılıp fonksiyonel görüntülerle birlikte MNI standart uzayına [15] normalizasyonu ve son olarak da görüntülerin bir Gauss kerneli ile yumuşatılarak gürültü ve önceki adımlardan oluşabilecek farkların giderilmesidir. Bütün bu önışleme adımları SPM ve FSL yazılımlarının içerisinde mevcuttur. Önışleme adımları tamamlandığında, TR değeri aralıklarıyla elde edilmiş BOLD sinyallerinden oluşan beyin görüntülerindeki her voksel, bütün görüntülerde aynı yeri, bir görüntüdeki bütün vokseller de aynı zamanda elde edilmiş hale gelmiştir. SPM (ve FSL) her voksel için ayrı ayrı GLM'i uygulayarak, farklı görevler arasında istatistiksel olarak fark var mı diye bakar. Bu işlem için de her çekimin hangi göreve ait olduğunu gösteren bir tasarım matrisi kullanılır.

Genel doğrusal model, temel olarak $Y = X\beta + e$ denkleminde dayanır. Burada Y elde edilen voksel değerlerini gösteren bir matris ve X tasarım matrisidir. β değerleri ise GLM tarafından tahmin edilir, aradaki farklar (hatalar) da e matrisinde tutulur. Örnek olması için basit bir deneyi ele alalım. Üç çekimden oluşan ilk görev ve yine üç çekimden oluşan ikinci görev ile beyinde yer alan bir v vokseli için bu denklem aşağıdaki gibi ifade edilir.

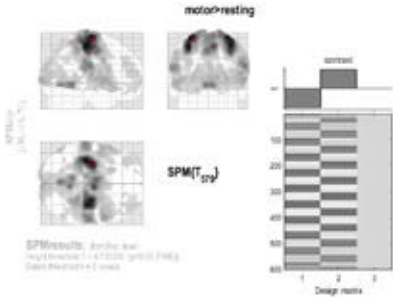
$$\begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ v_3 \\ v_4 \\ v_5 \\ v_6 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 1 & 0 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} [\beta_1 \quad \beta_2] + \begin{bmatrix} e_1 \\ e_2 \\ e_3 \\ e_4 \\ e_5 \\ e_6 \end{bmatrix} \quad (1)$$

Voksel değerleri her bir an için alt alta verilmiştir. Her ana denk gelen görev de tasarım matrisinde belirtilmiştir. GLM buradan β_1 ve β_2 değerlerini tahminleyecektir. Bize düşen ise bu iki durum arasındaki farkları karşılaştırmak için bir kontrast vektörü kullanmaktır. Kontrast vektörü ile farklı durumlar için bir t istatistiği elde edilir. Bu sonucun istatistiksel olarak anlamlı olması için önceden belirlenmiş bir p değeri ile karşılaştırılması gerekir.

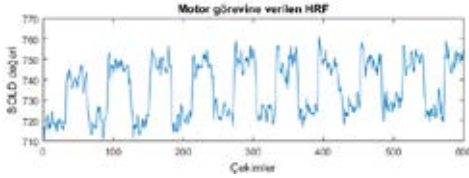
Motor alanını tespit deneyinin SPM ile yapılmış bir analizi Şekil 3 ile verilmiştir [16]. Alınan 600 görüntünün hangi göreve ait olduğu sağ üstte yer alan tasarım matrisinin görseli ile verilmiştir. Kontrast olarak verilen $[-1 \ 1]$ vektörü ile motor görevinin hangi alanlarda hiçbir şey yapmama görevinden anlamlı olarak daha fazla olduğu sorulmuştur. İstatistiksel analizin sonucu üstte soldaki gri haritada gösterilmiştir.

Bu analiz sonucunda etkinliğin en fazla olduğu vokselin BOLD sinyalinin zaman içindeki değişimi Şekil 4 ile verilmiştir. Sinyalde motor hareket görevinin olduğu anlardaki artış çok açık şekilde gözükmektedir. Ne yazık ki her fonksiyon her zaman bu kadar net ortaya çıkmamaktadır.

Katılımcıların tek tek incelenmeleri ilk seviye analiz olarak adlandırılır. fMRI deneyi iki grup arasındaki farka bakacak



Şekil 3: SPM ile yapılmış bir analiz sonucuları. Verilen kontrast vektörü $[-1, 1]$ ile motor alan tespit edilmiştir.



Şekil 4: Motor alanının etkin vokseline ait BOLD sinyalinin zaman içindeki değişimi [16].

şekilde de tasarlanabilir. Örneğin bir grup Alzheimer hastası ile sağlıklı bir grubun sonuçları karşılaştırılabilir. Bu analize de ikinci seviye analiz denir.

İkinci seviye analiz için ilk seviye analiz sonucuları alınır. SPM için bu sonuçlar analiz dizininde görüntü olarak saklanmaktadır. Tıpkı beyin görüntüleriniymiş gibi ayrı bir dizine alınan iki grubun görüntüleri iki farklı görev gibi işlem görür ve aralarındaki istatistiksel farklara bakılır.

VI. ZORLUKLAR

fMRI deneylerinde karşılaşılan zorluklardan bazılarını diğer başlıklar altında değindik. Daha geniş bir açıyla bakıldığında alanın derinliği ve genişliği yeni gelenler için zorlu gözükebilir. Başarılı bir fMRI deneyi için anatomi gibi tıp alanlarının dışında istatistik ve yazılım gibi konularda da uzman araştırmacıların sürece dahil olması gereklidir. İlk denemeler için motor ya da görme alanlarını tespit eden deneyler sürece alışmak için uygun olacaktır. SPM ve FSL gibi yazılımlar tarafından sunulan örnek veri setleri de bu yazılımların çalışma prensiplerini öğrenmeye yardımcı olacaktır.

MR cihazlarına erişim diğer bir zorluktur. Özellikle hastanelerde MR cihazları klinik amaçla yoğun bir şekilde kullanıldığı için deneylerin yürütülmesi çalışma saatlerinin dışına denk getirilmektedir. Bu da deneyi gerçekleştiren personele ve MR teknisyenine ek yük getirmektedir. Katılımcılar da tatil günlerinde deneylere katılmaya razı gelmeyebilirler.

Deney sonuçları katılımcıların verdiği tepkilere bağlıdır. Bu yüzden katılımcı sayısının artırılması her zaman daha iyi sonuçlar verse de gönüllü katılımcı bulmak da zorlu bir süreçtir. Eğer deney belirli bir kesimi hedefliyorsa, örneğin Alzheimer hastası ya da belirli bir yaş üstü erkek katılımcılar gibi, yeterli sayıda katılımcı bulmak daha da zorlaşacaktır. Bu durumlarda katılımcıların tazmin edilmesi katılımcı bulmaya yardımcı olacaktır.

Yüz milyarlarca sinir hücresi içeren beyin gibi karmaşık bir sistemde sadece belirli fonksiyonları ayırtmak her zaman mümkün olmayabilir. Farklı deney tasarımları, özellikle parametrik ve faktöriyel tasarımlar, daha dikkatlice hazırlanmalı ve sonuçlar mümkünse deneme çekimleri ile kontrol edilmelidir.

TEŞEKKÜR

Bildirinin içeriği ve yapısı üzerine yaptıkları yorumlardan ve yönlendirmelerden dolayı Dr. Cemre Candemir'e ve İlker Korkmaz'a, uzun yıllardır ortak çalışmalarımız sayesinde katkılarını ve desteğini hiç esirgemeyen Prof. Dr. Ali Saffet Gönül'e ve bütün SoCAT ekibine teşekkür ederim.

KAYNAKÇA

- [1] R. J. Tomczak, A. P. Wunderlich, Y. Wang, V. Braun, G. Antoniadis, J. Görlich, H.-P. Richter, and H.-J. Brambs, "fMRI for Preoperative Neurosurgical Mapping of Motor Cortex and Language in a Clinical Setting," *Journal of computer assisted tomography*, vol. 24, no. 6, pp. 927–934, 2000.
- [2] R. Deichmann, "Principles of MRI and functional MRI," in *fMRI Techniques and Protocols*, M. Filippi, Ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2009, vol. 41, pp. 3–29.
- [3] G. H. Glover, "Deconvolution of impulse response in event-related (BOLD) fmri," *NeuroImage*, vol. 9, no. 4, pp. 416 – 429, 1999.
- [4] D. A. Handwerker, J. M. Ollinger, and M. D'Esposito, "Variation of BOLD hemodynamic responses across subjects and brain regions and their effects on statistical analyses," *NeuroImage*, vol. 21, no. 4, pp. 1639 – 1651, 2004.
- [5] D. Montgomery, *Design and analysis of experiments*. Hoboken, NJ: Wiley, 2009.
- [6] K. Friston, C. Price, C. Buchel, and R. Frackowiak, "A taxonomy of study design," in *Human Brain Function*, R. Frackowiak, K. Friston, C. Frith, R. Dolan, and J. Mazziotta, Eds. Academic Press USA, 1997, pp. 141–159.
- [7] S. E. Petersen and J. W. Dubis, "The mixed block/event-related design," *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 1177–1184, Aug. 2012.
- [8] E. Amaro and G. J. Barker, "Study design in fmri: Basic principles," *Brain and Cognition*, vol. 60, no. 3, pp. 220 – 232, 2006.
- [9] K. Oğuz, "The diagnosis of alzheimer's disease based on the classification of fmri data," Ph.D. dissertation, Ege Üniversitesi, Uluslararası Bilgisayar Enstitüsü, aug 2016.
- [10] P. S. Tools, "E-prime 3.0," Digital Software, 2016, retrieved from <https://www.pstnet.com>.
- [11] I. Neurobehavioral Systems, "Presentation 21.0," Digital Software, 2019, retrieved from <https://www.neurobs.com>.
- [12] J. Peirce, J. R. Gray, S. Simpson, M. MacAskill, R. Höchenberger, H. Sogo, E. Kastman, and J. K. Lindeløv, "Psychopy2: Experiments in behavior made easy," *Behavior Research Methods*, vol. 51, no. 1, pp. 195–203, Feb 2019.
- [13] K. Friston, J. Ashburner, S. Kiebel, T. Nichols, and W. Penny, Eds., *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*. Academic Press, 2007.
- [14] M. Jenkinson, C. F. Beckmann, T. E. Behrens, M. W. Woolrich, and S. M. Smith, "Fsl," *NeuroImage*, vol. 62, no. 2, pp. 782 – 790, 2012, 20 YEARS OF fMRI.
- [15] A. C. Evans, D. L. Collins, S. R. Mills, E. D. Brown, R. L. Kelly, and T. M. Peters, "3d statistical neuroanatomical models from 305 mri volumes," in *Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, 1993., 1993 IEEE Conference Record.*, Oct 1993, pp. 1813–1817 vol.3.
- [16] C. Candemir, K. Oğuz, S. Korukoğlu, and A. S. Gönül, "Detection and evaluation of activation instances as change points in functional mr images," in *2018 26th Signal Processing and Communications Applications Conference (SIU)*, May 2018, pp. 1–4.