

Rs-fMRI'da Nucleus Accumbens Sinyal Değişimlerinin Olasılıksal Analizi

Probabilistic Analysis of Nucleus Accumbens Signal Alterations in Rs-fMRI

Cemre CANDEMİR^{1*}, Özgün ÖZALAY² ve Ali Saffet GÖNÜL³

¹ Uluslararası Bilgisayar Enstitüsü

² Sinirbilim Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

³ Psikiyatri Anabilim Dalı, Tıp Fakültesi

Ege Üniversitesi

İzmir, Türkiye

{cemre.candemir, ali.saffet.gonul}@ege.edu.tr, ozgun.ozalay@gmail.com

Özetçe— Rs-fmri, dinlenme durumunda beyin nöral ağlarının bağlantıları ve bu bağlantıların birbirleri ile ilişkilerini oluşturan varsayılan durum ağını tespit etmeyi sağlar. Ancak, varsayılan ağ dışındaki alanlarda bulunan fmri sinyallerinde de beklenmeyen sinyal dalgalanmaları ve değişimleri gerçekleşebilmektedir. Bu çalışmada, dinlenme durumunda aktivasyon olması beklenmeyen Nucleus Accumbens sinyalleri üzerinde çalışılarak, bu sinyallerdeki rastgele dalgalanmaların büyüklükleri ve olasılıkları Bayesian tabanlı değişim noktası analizi ile tahminlenmiştir. Veri kümesi 3T MR tarayıcısı kullanılarak 23 sağlıklı ve gönüllü üniversite öğrencisinden elde edilmiştir. Önerilen yöntem ile rs-fmri sinyallerinden beklenmeyen aktivasyon içeren sinyaller lineer zamanda tahminlenebilmektedir.

Anahtar Kelimeler — rs-fmri; sinyal değişimleri; Bayesian değişim noktası

Abstract— Rs-fmri provides to establish the default mode network that comprises the connections of the neural networks of the brain and the relations of these connections with each other in the state of rest. However, unexpected signal alterations and changes may also occur in fmri signals in areas outside the default network. In this study, the magnitude and probability of random fluctuations in these signals were estimated by Bayesian-based change point analysis in Nucleus Accumbens signals that are not expected to be activated in resting state. The data set was acquired from 23 healthy and voluntary university students using 3T MRI scanners. With the proposed method, signals containing unexpected activation from rs-fmri signals can be estimated in linear time.

Keywords — rs-fmri; signal alterations; Bayesian change point.

I. GİRİŞ

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (Functional Magnetic Resonance Imaging- fMRI), beyin fonksiyonlarıyla ilişkili beyin bölgelerinin bulunması için yaygın olarak kullanılan bir medical görüntüleme yöntemidir. [1]. Belirli uyarılara cevap veren bölgelerin daha fazla oksijen kullanması ve kullanılan bu oksijenin taşınırken içerdiği

hemoglobin moleküllerinin çevresindeki manyetik alanda oluşturduğu bozulma prensibine dayanır. Bu bozulmalar kan oksijen seviyesine bağlı kontrast (Blood-Oxygenation-Level Dependent – BOLD) ile belirlenebilir.

Uyarılara karşılık BOLD kontrastında meydana gelen değişime Hemodinamik yanıt adı verilir. Nöral bir aktivasyon zamanla değişmeyen bir hemodinamik yanıt fonksiyonu (Hemodynamic Response Function - HRF) oluşturur [2]. HRF ile uyarın dizisinin evrişimi, verilen bu uyarılar için beyinde oluşan fizyolojik tepkiler hakkında değerli bilgiler taşıyan BOLD sinyalini üretir [3].

fMRI çalışmaları görev tabanlı/görev uyarımlı (task-based or task-evoked) ve dinlenme durumu (resting state) olmak üzere iki farklı perspektif içerisinde değerlendirilebilir. Görev tabanlı modeller olay ilişkili veya blok tasarım deneyleri olarak tasarlanabilir. Tipik bir blok tasarımlı fMRI deneyi, istenilen beyin fonksiyonunu içermeyen bir temel durum (baseline) ve ardından beyinde aktivasyon yaratması beklenen bir uyarın içeren bir görev arasında değişen iki durum içerir. Elde edilen veriler Genel Lineer Model (GLM) gibi çeşitli istatistiksel yöntemler kullanılarak analiz edilir ve böylelikle uyarana bağlı olarak beyinde aktivasyon oluşan bölgeler tespit edilir [5]. Bu fMRI çalışmaları, nöro-bilim [5] veya cerrahi operasyon öncesi planlama [6] da dâhil olmak üzere çok çeşitli uygulamalarda beyin bilişsel, duyuşsal ve motor görevler sırasındaki aktivitesini belirlemek için kullanılmaktadır.

Görev tabanlı modellerin aksine, dinlenme durumu fMRI (rs-fMRI) BOLD sinyallerindeki kendiliğinden ve içsel olarak üretilen nöronal aktiviteye odaklanır. Dinlenme pozisyonu boyunca (genel olarak 6-10 dk) katılımcılar bilişsel ya da motor uyarın içeren herhangi bir görev tarafından uyarılmazlar. Çekim sırasında katılımcılardan rahat olmaları ve bir şey düşünmemeleri istenir. Çekim sırasında katılımcıların gözleri açık ya da kapalı olabilir. Ancak deneysel çalışmalar gözlerin açık olması durumunun önemli bir karıştırıcı faktör olduğunu



ve ikincil görsel alanlarda, insula ve talamus üzerinde önemli etkilere sahip olduğunu göstermektedir [7].

rs-fMRI çalışmaları, dinlenme durumunda sağlıklı ve hasta kişilerde beynin nöral ağlarının bağlantıları ve bu bağlantıların birbirleri ile ilişkileri hakkında önemli bilgiler sağlamaktadır [8]–[11]. Sağlıklı kişilerde beyinde dinlenme durumunda aktif olarak çalışan alanların oluşturduğu varsayılan durum ağı (Default Mode Network-DMN), aynı zamanda klinik uygulamalarda beynin farklı hastalıklardan nasıl etkilendiğini, çeşitli hastalıklar ile ilişkili mekanizmaları, bu hastalıkların sebep olduğu yapısal bozulmalardan sonra nasıl iyileşmeye çalıştığını ve kullanılan ilaçların nöral aktiviteyi veya hastalık sonrası iyileşmeyi nasıl değiştirebildiğini araştırmaya izin verir. Alzheimer [12], depresyon [13], majör depresif bozukluk [14] gibi birçok farklı hastalık bu çerçevede yaygın bir şekilde çalışılmaktadır.

İlk rs-fMRI çalışmalarında BOLD sinyallerinde gözlemlenen ve görüntü olarak nitelenen sinyal değişimlerinin daha sonraki çalışmalarda somato-motor sistem ile ilişkili olduğu [8] ve hatta uykuda bile global fMRI sinyaline hippocampus ve korteksten gelen sinyal dalgalanmalarının katkıda bulunduğu gösterilmiştir [15]. Bunun yanı sıra, bu çalışmaya temel olan [16]'de kurgulanan bir fMRI deneyinde, kişilerin duyu durumlarının değişimini tetiklenerek katılımcılarının duyu durumlarının değiştiği anlar tahminlenmiştir.

Bu çalışmada da, [16]'da fMRI deneyi ile grup bazında ortak olarak aktive olduğu gözlemlenen Nucleus Accumbens (NACC) sinyallerinin dinlenme durumundaki sinyal dalgalanmaları olasılıksal olarak incelenmiştir. Resting durumunda NACC'de herhangi bir aktivasyon olması beklenmemektedir. Ancak bazı sinyaller dinlenme durumunda beklenmeyecek kadar çok frekans değişimi içermektedir. Her katılımcının NACC'ten gelen BOLD sinyalleri rastgele değişkenler olarak modellenerek dinlenme durumundaki voksel- spesifik dağılımlardaki rastgele dalgalanmaların olasılıklarını tahmin etmeye yönelik bir yaklaşım geliştirilmiştir. Bu amaçla veri içerisindeki ani değişiklikleri ve beklenmeyen davranışları bulmak için etkili bir yol olan değişim noktası analizi kullanılmıştır. Böylelikle varsayılan modda NACC sinyalleri incelenerek, görev uyarımlı durumda aynı ROIde meydana gelen BOLD sinyal değişimlerinin dinlenme durumundaki sinyal değişimlerinden farkı ortaya konmuştur.

II. VERİ VE YÖNTEM

A. rs-fMRI Verisi ve Veri Seti Özellikleri

Rs-fMRI veri setine ait çekimler, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi bünyesinde yer alan SoCAT (*Standartization of Computational Anatomy Techniques*) araştırma grubu tarafından 18-2.1/21 numaralı etik kurul onayı ile gerçekleştirilmiştir. Tüm görüntülemeler 3 Tesla (3T) Siemens Magnetom tüm vücut MRI tarayıcısı ile elde edilmiştir ve çekim süresi 9 dk'dır. BOLD sinyali elde edilen tüm beyin görüntüleme verileri parametreleri dilim sayısı 37 olmak üzere,

matris 64 x 64, FOV 192 mm x 192 mm, dilim kalınlığı 3mm, voksel büyüklüğü 3 mm x 3 mm x 3 mm, TR = 3000 ms, TE = 30 ms, FA = 90° ve bant genişliği 2232 Hz/pixeldir. Her voksel için 180 görüntü serisi elde edilmiştir. Veri seti 23 sağlıklı ve gönüllü üniversite öğrencisinden oluşmaktadır.

Fonksiyonel veri setinin tüm ön işleme adımları SPM.v12 (<http://fil.ucl.ac.uk/spm>) ile Matlab 2017a üzerinde gerçekleştirilmiştir. Ön işleme 6 adımdan oluşmaktadır. Yeniden hizalama (realignment) adımında tüm fonksiyonel görüntüler, istemsiz kafa hareketleri için düzeltilir. Bu adımda ortalama 2 katılımcının görüntüleri değerlendirme dışı bırakılmıştır. Dilim zamanlamasında (slice timing) tüm dilimler senkronize edilir ve daha sonra katılımcıların yapısal görüntüleri eş-kayıt (coregistration) olarak adlandırılan adımda fMRI taramalarının ortalama görüntülerine kayıtlarır. Normalizasyon adımında ise tüm katılımcıların görüntüleri MNI tek katılımcı şablonuna eşlenir ve son olarak düzleştirme (smoothing) aşaması sırasında normalleştirilmiş görüntüler 8 mm izotropik Gauss çekirdeği kullanılarak uzamsal olarak yumuşatılır. Bu aşamadan sonra elde edilen görüntüler farklı istatistiksel metotlarla analiz için hazır hale gelmiş olmaktadır.

B. Rs-fMRI Veri Seti Analiz Metotları ve ROI

Rs-fMRI verilerinden farklı beyin bölgeleri arasındaki ilişkilerin analizi için mevcut yöntemler model bağımlı (model-dependent) ve model bağımsız (model-free) olmak üzere 2 temel kategoride değerlendirilmektedir [17]. Model bağımlı yöntemlerde, seçilen bir bölgenin oluşturduğu rs-zaman serisinin diğer beyin bölgelerine ait zaman serileri arasındaki korelasyona bakılarak bir fonksiyonel bağlantılık haritası (functional connectivity Map –fcMap) oluşturulur [8], [18]. Bu yöntemde ROI sezgisel olarak seçilebilir veya ayrı bir fMRI deneyi ile belirlenebilir. fcMap ile fonksiyonel olarak ilişkili bölgeler etkili bir şekilde görülebilmesine karşın, oluşturulan bu haritadaki bilgi seçilen ROI ile doğrudan ilişkilidir ve sınırlıdır.

Bu dezavantajı ortadan kaldırabilmek ve bütün beyin ilişkili bağlantılarını ROI tanımlamadan belirleyebilmek için model bağımsız yöntemler geliştirilmiştir. Bu yöntemlerde rs-fMRI zaman serilerine başarıyla uygulanabilen yöntemlerin başlıcaları Temel Bileşen Analizi (Principal Component Analysis-PCA) [19], [20], Bağımsız Bileşen Analizi (ICA) [21], Tekil Değer Ayrışımı (Singular Value Decomposition-SVD) [22] dir. Bu modelde, model bağımlı metodolojinin aksine beyin bölgeleri arasında benzersiz örüntüleri bulmaya çalışılmaktadır.

Bu çalışmadaki analizler, [16]'da grup analizleri ile belirlenen ön tanımlı bir ROI olan NACC'deki voksellerden elde edilen zaman sinyalleri üzerinde gerçekleştirilmektedir. NACC, beyin ödül sisteminde yer alır ve sağ (NACC_R) ve sol (NACC_L) yarıkürede yer almak üzere sırasıyla 81 ve 21 adet voksel içermektedir. Analizler voksellerin ortalama BOLD sinyalleri üzerinde uygulanmıştır.

C. Bayesian Tabanlı Değişim Noktası Analizi

NACC (NACC_R ve NACC_L) sinyalleri üzerinde, sinyalin ortalamasından belirgin şekilde farklı, beklenmeyen dalgalanmalar değişim noktası olarak nitelendirilmiştir. Çalışmada, sinyaller üzerinde bilinmeyen sayıda ve yerde değişim noktasının bulunmasını amaçlayan sıralı Bayesian Değişim noktası algoritması kullanılmıştır [23]. Bir i vokselinin τ zamanına ait zaman serisi $Y = y_i(\tau)$, m tarama sayısı, β_i regresyon katsayısı, ϵ_i hata terimi olmak üzere genel doğrusal model ile modellenmektedir.

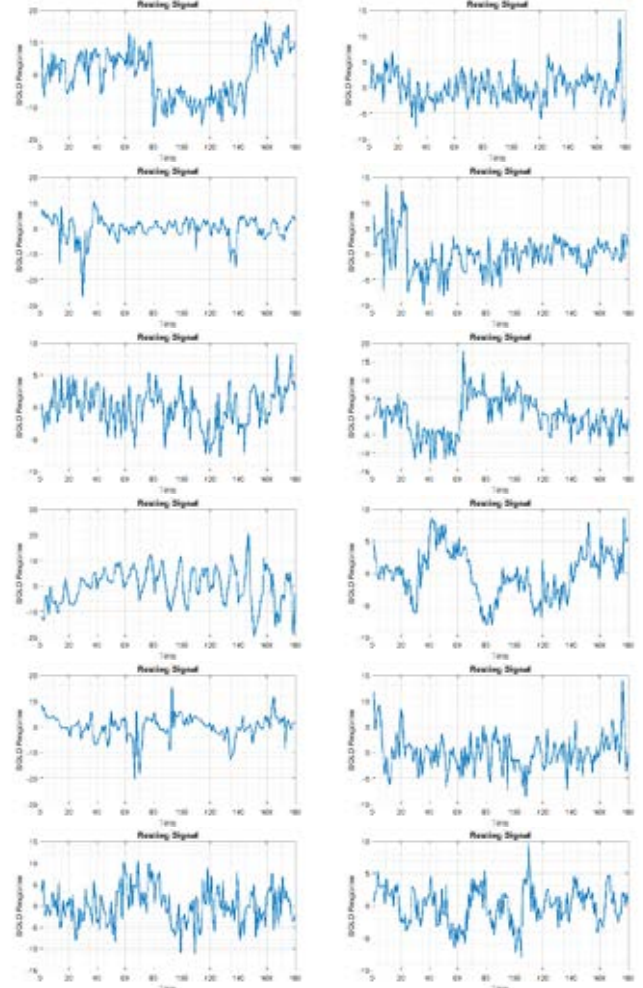
$$Y = \sum_{i=1}^m \beta_i X_i(\tau) + \epsilon_i(\tau) \quad (1)$$

Algoritma, öncelikle verinin olasılık yoğunluğunu hesaplamakta $[f(Y_{i,j}) = f(Y_{i,j}|X)]$ ve $Y_{i,j} = \{Y_i, Y_{i+1}, \dots, Y_{j-1}, Y_j\}$, $1 \leq i < j \leq N$ ile her bir alt dizinin marjinal olasılığını bulmaktadır. Ardından k tane değişim noktasına sahip verilerin yoğunluğu ileri özyineleme kullanılarak hesaplanır. Bu adımdaki kısıt, sinyalin içerebileceği maksimum değişim noktası sayısının (k_{max}) bilinmesi gerektirir. Son adım olarak, stokastik geri izleme ile değişim noktalarındaki sonsal dağılım ile birlikte değişimlerin sayısı ve yerleri de bulunur.

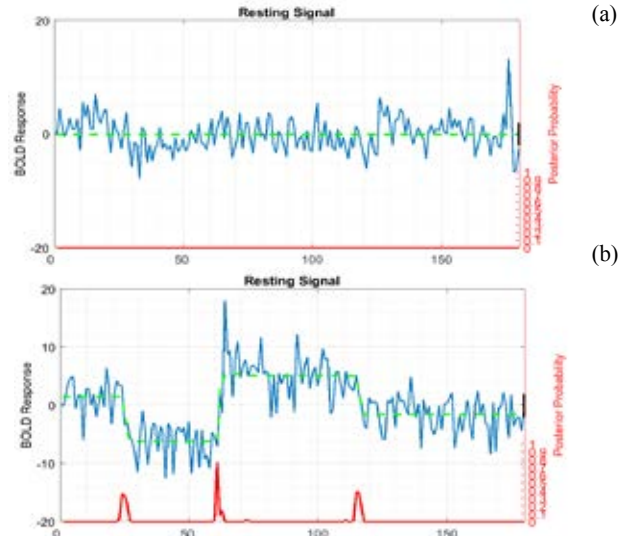
Algoritma her yeni gözlemden kendisini doğrusal zamanda çok hızlı bir şekilde güncelleyebilse de, maksimum değişim noktası sayısının (k_{max}) ve iki değişim noktası arası minimum mesafe d_{min} gibi varsayımların yapılması gerekliliği yöntemin kısıtlarını oluşturmaktadır.

III. UYGULAMA VE SONUÇLAR

BOLD sinyallerinin elde edilmesi teorik olarak aynı olmasına karşın, aynı ROI'den çıkarılan sinyaller kişiler arasında önemli yapısal ve spektral farklılıklar göstermektedir. Şekil 1'de rs-fMRI veri setinden rastgele seçilen 12 kişiye ait NACC sinyallerindeki söz konusu bu farklılıklar görülmektedir. Buna paralel olarak her bir kişiden elde edilen NACC sinyallerinin içerdiği değişim noktası sayısı ve yerleri de birbirlerinden farklılık göstermektedir. Sıralı Bayesian değişim noktası algoritması 23 kişiden elde edilen ve önışlemesi yapılan NACC_R ve NACC_L olmak üzere toplam 46 BOLD sinyali üzerinde uygulanmıştır. Algoritmanın uygulama parametreleri $k_{max} = \{15, 25, 30\}$ ve $d_{min} = \{10, 20\}$ olarak belirlenmiştir. Varsayılan değer ise $k_{max} = 25$, $d_{min} = 10$ 'dur. Sinyalin zaman serisi içerisindeki beklenmeyen değişimler sonsal olasılık ile hesaplanmaktadır. Şekil 2'de farklı iki kişinin dinlenme durumunda NACC'den çıkarılan ortalama sinyaller ve algoritmanın her iki farklı sinyalde ürettiği sonuçlar verilmiştir. Şekilde mavi BOLD sinyalini, yeşil Bayesian algoritması ile modellenen sinyali ve kırmızı da olasılık değerlerini göstermektedir. Şekil 2.a uyaran olmadan dinlenme anında alınması beklenen sinyali gösterirken, Şekil 2.b dinlenme durumunda NACC'de gerçekleşen ancak beklenmeyen değişimlerin yerlerini ve bu değişimlerin olma olasılığını göstermektedir. Sinyaldeki beklenmeyen aktivasyonlar ve/veya değişimler bu değişimlerin yerleri ve olasılıkları ile birlikte voksel spesifik olarak tahminlenebilmektedir.



Şekil 1. rs-fMRI veri setinden rastgele seçilen 12 kişiye ait NACC sinyalleri



Şekil 2. İki farklı kişiye ait rs-NACC sinyali (a) Değişim içermeyen beklenen sinyal (b) Belirli noktalarda beklenmeyen değişimler içerdiği gözlenen sinyal

Sonuçlar, varsayılan parametrelerle NACC_R ve NACC_L sinyallerinin ortalama $\mu=1,71$ değişim noktası içerdiğini, standart sapmasının $\sigma=0,071$ olduğunu, ancak bu değer k_{max} ve d_{min} 'e bağlı olarak değiştiğini göstermektedir. Tablo I'de tüm katılımcıların NACC sinyallerinde $p>0,4$ olasılıkla bulunan değişim sayılarını göstermektedir. İdeal bir rs-NACC sinyali parametreden bağımsız olarak değişim içermemelidir ve bunlar Tablo I'de koyu renk ile gösterilmiştir.

TABLO I. TÜM KATILIMCILARA AİT NACC SINYALLERİNDE $P>0,4$ OLASILIKLA BULUNAN DEĞİŞİM NOKTASI SAYILARI

# Katılımcı	$k_{max}=15$				$k_{max}=25$				$k_{max}=30$			
	$d_{min}=10$		$d_{min}=20$		$d_{min}=10$		$d_{min}=20$		$d_{min}=10$		$d_{min}=20$	
	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R	L
1	2	3	1	2	2	1	2	2	1	1	1	2
2	2	2	2	3	2	4	2	3	1	2	2	2
3	1	4	2	3	1	3	1	4	1	3	2	3
4	0	4	0	3	0	5	0	2	0	4	0	1
5	5	3	0	1	4	3	0	2	4	2	0	1
6	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2
7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	2	2	2	3	2	3	2	3	2	2	2	2
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	3	4	2	2	3	5	2	3	3	4	2	2
13	3	4	3	3	2	4	3	3	2	4	2	3
14	2	0	4	0	3	0	4	0	3	0	3	0
15	0	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1
16	2	5	3	5	2	6	4	4	2	4	3	4
17	4	2	4	1	3	2	3	0	4	2	5	0
18	1	2	1	2	0	2	0	2	1	2	1	2
19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	3	3	2	3	2	2	2	2	3	3	2	3
22	2	3	4	2	3	3	5	2	2	4	4	3
23	0	2	0	2	0	2	0	1	0	1	0	2
GRUP ORT (μ)	1,74	1,52	1,71	1,45	1,56	1,39						
GRUP STD (σ)	0,071	0,063	0,071	0,064	0,072	0,063						

IV. DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada 23 farklı kişinin rs-fmri çekimlerinden elde edilen NACC sinyalleri üzerindeki beklenmeyen dalgalanmalar ve bu dalgalanmaların yarattığı değişimler incelenmiştir. Bu amaçla zaman serisi üzerindeki ani değişiklikleri ve beklenmeyen davranışları bulmak için Bayesian tabanlı değişim noktası analizi kullanılmıştır. Algoritma, stokastik geri izleme ve sonsal dağılım ile birlikte değişimlerin sayısını, yerlerini ve değişim olasılığını da bulmaktadır. Algoritma ön kabulü yapılan k_{max} ve d_{min} parametrelerinin farklı değerleri ile çalıştırılmıştır. Çalışmada önerilen yöntem ile voksel spesifik olarak rs-fmri sinyallerinden beklenmeyen aktivasyon içeren sinyaller lineer zamanda tahminlenebilmektedir. Böylelikle aktivasyon beklenmeyen bir BOLD sinyalinin rs-fmri sinyaline ne kadar yakınsadığı belirlenebilmektedir. Benzer şekilde görev uyarımlı fmri sinyallerinde de tasarım matrisinden bağımsız olarak aktivasyonların gerçekleştiği zamanlar, aktivasyondan harici değişimler ve bu değişimlerin ve aktivasyonların gerçekleşme olasılıklarının modellenmesi mümkündür.

KAYNAKLAR

- [1] J. J. Pekar, "A brief introduction to functional MRI," IEEE Eng. Med. Biol. Mag., vol. 25, no. 2, pp. 24–26, Mar. 2006.
- [2] M. A. Lindquist, J. M. Loh, L. Y. Atlas, and T. D. Wager, "Modeling the Hemodynamic Response Function in fMRI: Efficiency, Bias and Mis-modeling," Neuroimage, vol. 45, no. 1 Suppl, pp. S187–S198, Mar. 2009.
- [3] S. Ogawa, T. M. Lee, A. R. Kay, and D. W. Tank, "Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation," Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., vol. 87, no. 24, pp. 9868–9872, Dec. 1990.
- [4] J. E. Chen and G. H. Glover, "Functional Magnetic Resonance Imaging Methods," Neuropsychol. Rev., vol. 25, no. 3, pp. 289–313, Sep. 2015.
- [5] J. W. Henson, P. Gaviani, and R. G. Gonzalez, "MRI in treatment of adult gliomas," Lancet Oncol., vol. 6, no. 3, pp. 167–175, Mar. 2005.
- [6] K. Tabelow et al., "Accurate Localization of Brain Activity in Presurgical fMRI by Structure Adaptive Smoothing," IEEE Trans. Med. Imaging, vol. 27, no. 4, pp. 531–537, Apr. 2008.
- [7] T. Jao et al., "Volitional eyes opening perturbs brain dynamics and functional connectivity regardless of light input," NeuroImage, vol. 69, pp. 21–34, Apr. 2013.
- [8] B. Biswal, F. Zerrin Yetkin, V. M. Haughton, and J. S. Hyde, "Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri," Magn. Reson. Med., vol. 34, no. 4, pp. 537–541, Oct. 1995.
- [9] M. H. Lee, C. D. Smyser, and J. S. Shimony, "Resting state fMRI: A review of methods and clinical applications," AJNR Am. J. Neuroradiol., vol. 34, no. 10, pp. 1866–1872, Oct. 2013.
- [10] X. Liu, N. Zhang, C. Chang, and J. H. Duyn, "Co-activation patterns in resting-state fMRI signals," NeuroImage, vol. 180, pp. 485–494, Oct. 2018.
- [11] E. S. Finn et al., "Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity," Nat. Neurosci., vol. 18, no. 11, pp. 1664–1671, Nov. 2015.
- [12] G. Chen et al., "Classification of Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and normal cognitive status with large-scale network analysis based on resting-state functional MR imaging," Radiology, vol. 259, no. 1, pp. 213–221, Apr. 2011.
- [13] O. Ozalay et al., "Cortical thickness and VBM in young women at risk for familial depression and their depressed mothers with positive family history," Psychiatry Res. Neuroimaging, vol. 252, pp. 1–9, Jun. 2016.
- [14] G. S. Dichter, D. Gibbs, and M. J. Smoski, "A systematic review of relations between resting-state functional-MRI and treatment response in major depressive disorder," J. Affect. Disord., vol. 172, pp. 8–17, Feb. 2015.
- [15] N. K. Logothetis, J. Pauls, M. Augath, T. Trinath, and A. Oeltermann, "Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal," Nature, vol. 412, no. 6843, pp. 150–157, Jul. 2001.
- [16] C. Candemir, "Çok Katılımcılı Sosyal Destek Fmri Çalışmalarında Değişim Noktası Tahminleme," Phd Thesis, Ege University, International Computer Institute, 2018.
- [17] M. P. van den Heuvel and H. E. Hulshoff Pol, "Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity," Eur. Neuropsychopharmacol., vol. 20, no. 8, pp. 519–534, Aug. 2010.
- [18] M. Song et al., "Brain spontaneous functional connectivity and intelligence," NeuroImage, vol. 41, no. 3, pp. 1168–1176, Jul. 2008.
- [19] K. J. Friston, C. D. Frith, P. F. Liddle, and R. S. Frackowiak, "Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets," J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab., vol. 13, no. 1, pp. 5–14, Jan. 1993.
- [20] R. Viviani, G. Grön, and M. Spitzer, "Functional principal component analysis of fMRI data," Hum. Brain Mapp., vol. 24, no. 2, pp. 109–129, Feb. 2005.
- [21] J. Lu et al., "An automated method for identifying an independent component analysis-based language-related resting-state network in brain tumor subjects for surgical planning," Sci. Rep., vol. 7, no. 1, p. 13769, Oct. 2017.
- [22] P. Bai, H. Shen, X. Huang, and Y. K.-N. Truong, "A supervised singular value decomposition for independent component analysis of fMRI," 2008.
- [23] E. Ruggieri and M. Antonellis, "An exact approach to Bayesian sequential change point detection," Comput. Stat. Data Anal., vol. 97, pp. 71–86, May 2016.