

# Beyin Görüntülerinde Yapısal ve İşlevsel Bağlantısallık: Dinlenme Durumu İşlevsel Manyetik Rezonans Görüntüleme ve Difüzyon Tensör Görüntüleme

## Structural and Functional Connectivity in Brain Imaging: Resting State Magnetic Resonance Imaging and Diffusion Tensor Imaging

© Hazal Şimşek<sup>1</sup>, © Şayeste Çağıl İnal<sup>1</sup>, © Başak Ceyda Meco<sup>2</sup>, © Metehan Çiçek<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

### Öz

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hem tanıl araç hem de araştırma yöntemi olarak günümüzde sıklıkla kullanılmaktadır. Farklı MRG yöntemlerinin gelişmesi ve uygulamalarının kolaylaşması, araştırmacıların sinirbilim araştırmalarına farklı yaklaşımlarda bulunmasını sağlamıştır. Bu bağlamda beyin görüntülemelerinde bağlantısallık çalışmaları son zamanlarda araştırma, klinik ve cerrahi alanlarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. MRG kullanılarak yapılan bağlantısallık yöntemleri arasında dinlenme durumu işlevsel MRG, difüzyon tensör görüntüleme ve traktografi ön plana çıkmaktadır. Bu yöntemlerle beyin bölgeleri arasındaki yapısal bağlantılar kadar işlevsel olarak bölgeler arasındaki ilişkiler de gösterilebilmekte ve incelenebilmektedir. Her yeni yöntemde olduğu gibi bu yöntemlerin de avantajları ve dezavantajları bulunmakta ve özellikle klinik alanda henüz çok yaygın kullanılmamaktadır. Ancak bu yöntemlerin giderek kolaylaşması ve ulaşılabilirliğinin artması, bağlantısallık yöntemlerinin sinirbilim alanında yaygınlaşmasını ve klinik uygulanabilirliğin sağlanmasını mümkün kılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bağlantısallık, DTG, iMRG, Traktografi, Dinlenme

### Abstract

Magnetic resonance imaging (MRI) is being widely used both as a diagnostic tool and a research method. With the advancement and easy use of various MRI methods, researchers have started to use different approaches to neuroscience research. In this context, connectivity has become one of the most used methods for brain imaging in research, clinical and surgical fields. Resting state functional magnetic resonance imaging, diffusion tensor imaging and tractography stand out among different connectivity methods involving MRI. With these applications, not only structural connections between different brain areas, but also functional connections can be shown and evaluated. Similar to other new methods, there are several advantages and disadvantages of these methods, as well as limited usage in clinics. However, with the increasing simplicity and attainability, connectivity methods can be conventionalized and clinical applicability can be provided.

**Key Words:** Connectivity, DTI, fMRI, Tractography, Resting State

### Giriş

Manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) ilerlemesi ile birlikte sinirbilim alanındaki çalışmalar son yıllarda hızla artmıştır. Farklı MRG yöntemlerinin geliştirilmesi ile birlikte

beyin invaziv olmayan yöntemlerle daha kolay incelenebilir hale gelmiş, yapısal ve işlevsel olarak anlaşılması giderek kolaylaşmıştır. Beynin, eskiden ayrı bölgeler halinde düşünülen çalışma şeklinin yerine, artık çeşitli işlevsel alanları olduğu ve aralarındaki çok sayıda karmaşık bağlantılar yoluyla çalıştığı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Hazal Şimşek

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Tel.: +90 537 951 45 54 E-posta: hazalsimsek092@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-9543-6816

Geliş Tarihi/Received: 21.01.2021 Kabul Tarihi/Accepted: 21.04.2021

©Telif Hakkı 2021 Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Galenos Yayınevi tarafından yayınlanmıştır.

Yayınlanan tüm içerik CC BY-NC-ND lisansı altındadır.



hipotezi baskınlık kazanmıştır. Beynin bu dinamik yapısını anlamak için bağlantısallık adı verilen matematiksel model temelli çalışmalar kullanılmaktadır.

Bağlantısallık, grafik teorisinin uygulamalarından birisidir. Beyinde gri cevher bölgeleri tek başına işlevsel değildir; bu bölgeler arasındaki iletişim ve bu iletişimin kuvveti de yüksek önem taşır (1). Grafik teorisinde beyin, işlevsel bölgeler (düğümler) ve onları bağlayan ağlar (kenarlar) şeklinde bir grafik haline getirilir ve çeşitli yöntemlerle aradaki bağlantısallık çalışılabilir. Önceleri beyindeki anatomik ve elektrofizyolojik bağlantıların incelenmesi ile başlayan bağlantısallık çalışmaları, yapısal ve işlevsel görüntüleme tekniklerinin gelişmesi ile hız kazanmış, sinirbilim çalışmalarında kendine önemli bir yer edinmiştir.

Bağlantısallık kendi içinde "işlevsel bağlantısallık" ve "yapısal bağlantısallık" şeklinde ayrılabilir. İşlevsel bağlantısallık için en sık kullanılan yöntem dinlenme durumu işlevsel MRG'dir (dd-iMRG) ve ilk olarak 1995'te Biswal ve ark. (2) tarafından motor sistemi tanımlamak için kullanılmasıyla başlamıştır. İşlevsel MRG'de sıklıkla kullanılan görevler yerine, dd-iMRG'de görevler bulunmaz ve beyin aktivitesindeki kendiliğinden dalgalanmalar ölçülür (3). Yapısal bağlantısallık ise beyin bölgeleri arasındaki anatomik bağlantıları tanımlamayı sağlar ve sıklıkla difüzyon tensör görüntüleme (DTG) yöntemi ile çalışılmaktadır. DTG ile suyun anizotropik difüzyonu temel alınarak, beyaz cevheri oluşturan liflerin görüntülenmesi mümkündür. Traktografi analizleri ile de beyaz cevher yolları bilgisayar ortamında yeniden oluşturularak görüntülenebilir.

Bağlantısallık çalışmaları, teknik ve yöntemlerin gelişmesi ve uygulanabilirliğinin artması ile birlikte giderek klinikte de kullanılabilir hale gelmektedir. Beynin yapısal ve işlevsel haritaları "Human Connectome Project" (2010 yılında yürütülmeye başlanan, nörogörüntüleme yöntemlerini geliştirmeyi ve büyük çapta veri elde edilmesiyle insana ait bağlantısal yapıların makro boyutta haritalanmasını amaçlayan projedir) gibi büyük projeler kapsamında toplanmakta, bununla birlikte normal sınırları çizilen beynin çeşitli patolojilerinin daha iyi anlaşılması ve nörogörüntülemenin biyobelirteç olarak tanısız destek sağlaması için çalışılmaktadır (4). Çeşitli patolojilerde de sorunun nereden kaynaklandığını gösterebilmek için bu yöntemlerle klinik çalışmalar giderek artmaktadır.

### Dinlenme Durumu İşlevsel MRG (dd-iMRG)

İşlevsel bağlantısallık, beyin iki farklı bölgesindeki elektro- veya nörofizyolojik ölçümler arasında gözlenen zamansal korelasyon veya başka bir istatistiksel bağımlılık olarak tanımlanabilir (5). Beyin bölgeleri arasındaki fiziksel yakınlıktan bağımsız olarak, çeşitli işlevler sırasında bölgelerin birbirini etkilemelerini ve bu etkileşimin derecesini inceleyen bir

bağlantısallık analizi yöntemidir. dd-iMRG beyin aktivitesinin dinlenme sırasındaki değişimlerinin ölçüldüğü işlevsel beyin görüntüleme yöntemi olarak tanımlanır. Görev temelli iMRG çalışmalarının aksine, katılımcının herhangi bir görevi yerine getirmesini gerektirmez, bir deneysel paradigmaya ihtiyaç duymaz; katılımcıların dinlenme durumundaki beyin aktivitelerini inceler (6).

Dinlenme durumu, işlevsel bağlantısallık için, herhangi bir görevi yerine getirmeden uyanık olma durumu olarak tanımlanır (5). Çeşitli çalışmalarda insan beyininde dinlenme sırasında büyük ölçekli, zamansal sinyalleri uyumlu mekansal örüntüler tutarlı biçimde hem iMRG, hem pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmalarıyla gösterilmiştir (2,7-9). Bu sinyal desenleri, beyin bazal seviyedeki nöral aktivitesi üzerine bilimsel ilgiyi giderek artırmıştır.

### dd-iMRG'nin Fizyolojik Temelleri

iMRG, beyin bölgelerindeki kan oksijen seviyesi bağımlı (blood oxygen level dependent, BOLD) sinyallerin zaman içerisinde değişimini temel alan işlevsel bir görüntüleme yöntemidir. Aktif beyin bölgelerinin metabolik ihtiyaçlarını karşılamak için bölgeye kan akışının ihtiyaçtan fazla artması ve görece olarak oksijene hemoglobin düzeyinin yükselmesi, BOLD sinyalinde ölçülebilir bir artışa yol açar. iMRG ile bu sinyallerin zamana ve deney koşuluna göre değişimi, araştırmacının belirlediği bir kontrol durumu sırasındaki BOLD sinyal düzeyi ile görev sırasındaki düzey karşılaştırılarak değerlendirilir. Tipik bir aktivasyon, bölgedeki BOLD sinyal düzeyinin artışı, deaktivasyon BOLD sinyal düzeyinin azalması olarak tanımlanır. Belirgin sinyal değişiminin yokluğu ise bazal durum olarak ifade edilir (10).

Herhangi bir görev olmaksızın, sadece uyanıklık halinin kontrol durumu olarak belirlendiği çalışmalarda sıklıkla, beyin aktivitelerinde dinlenme durumuna kıyasla deney durumunda bölgesel azalmalara rastlanmıştır (9). Dinlenme durumundaki beyin, kardiyak debinin %11'ini alır ve vücudun oksijen tüketiminin %20'sinden sorumludur; beyin kullandığı enerjinin %50'sinin de sinaptik iletim için kullanıldığı gösterilmiştir. Bu bulgular, dinlenme durumundaki beyinde devam eden bir aktivite olduğunu göstermektedir (9). Bu durum elektroensefalografi (EEG) ve magnetoensefalografi (MEG) çalışmaları ile gösterilmiştir. EEG/MEG ile kaydedilen aktivite, beyinde bir alandaki nöronların senkronize aktivitesini ifade eder; bu aktivite dalgalar halindedir ve bunun fonksiyonel önemi olduğu bilinmektedir (11).

Modern bilişsel bilimde bilişsel işlevlerin fonksiyonel olarak organize olmuş beyin işlevlerinden ortaya çıktığı düşüncesi yaygındır. Çok sayıda artan çalışmayla desteklenen bu hipoteze göre, EEG/MEG ile beyinde varlığı gösterilen düşük ve yüksek frekanslı osilasyonlar bilişsel işlevlere temel oluşturmaktadır

(12). EEG/MEG ile kaydedilen osilasyonların frekansı uyanıklık durumuna ve aktiviteye bağlı olarak değişiklik gösterir (12,13). Yüksek frekanslı osilasyonlar daha küçük alanları etkilerken, düşük frekanslı osilasyonların daha geniş beyin alanlarına yayılmış ağları kapsadığı bilinmektedir. Bu osilasyonlardan beyinde uzak mesafelerde nöronal haberleşmeyi sağlamaya yönelik olanlar çok düşük frekans aralığındadır ve çeşitli bilişsel işlevlerde bütünlüştürücü rol oynadığı düşünülmektedir (13).

Beyin bölgelerinde dinlenme sırasında BOLD sinyalinin sabit olmadığı, BOLD sinyal dalgalanmalarının olduğu gösterilmiştir. Bu dalgalanmalarla yerel alan potansiyelleri ve özellikle düşük frekanslı osilasyonlar arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (5,13). Birbirleri ile etkileşim içinde olan beyin bölgelerindeki nöral aktivitenin bu ritmik değişimleri arasında da bir etkileşim, dolayısıyla bir benzerlik olması beklenir. dd-iMRG yöntemi ile işlevsel bağlantısallık analizi, arasında bağlantı olan beyin bölgelerinde nöral aktiviteye bağlı dinlenme BOLD sinyal dalgalanmalarının korele biçimde gerçekleşeceği hipotezine dayanır (13).

Birbirine bağlı insanlar veya cisimler grubu veya sistemi, sıklıkla ağ olarak adlandırılır (5). Dinlenme durumu ağı (resting state network, RSN) adı verilen bağlantılar, dinlenme durumu BOLD sinyal serileri zamansal benzerlik gösteren beyin bölgelerinin oluşturduğu kümelerdir. Bu benzerlikler grup analizlerinde katılımcılar arasında, farklı gelişim basamakları arasında ve farklı uyanıklık seviyeleri arasında tutarlı biçimde gösterilmiştir (14). Bu dinlenme ağlarının analizi ve yorumlanmasında henüz tam bir netlik olmamakla birlikte oldukça iyi bilinen dinlenme ağları mevcuttur. Bunlardan belki de en iyi bilineni "olağan durum ağı (default mode network, DMN)" olarak adlandırılır (Şekil 1). Bundan başka, primer sensörimotor ağ, dil ağı, görsel ağlar gibi pek çok dinlenme ağı tanımlanmış olup bunların arasındaki ilişki, hiyerarşik etkileşim, ağ içinde ağ yapısı henüz netlik kazanmamıştır (1,15-17). Bunun yanında bir beyin bölgesinin

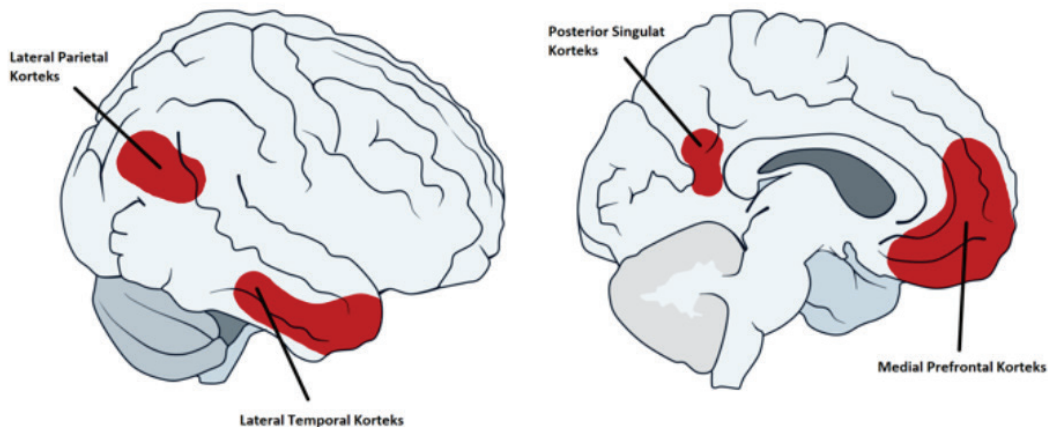
tek bir dinlenme ağına yer alması söz konusu değildir (5). Beyin bölgeleri arasında kapsamlı bir bağlantısallık bulunur ve sıklıkla bir beyin bölgesi birden çok dinlenme ağına dahil olur.

Giderek daha fazla ilgi gören ve daha geniş alanlarda kullanılan işlevsel bağlantısallık, iki bölge arasındaki etkileşimi göstermekle birlikte, etkileşim yönünü belirtmez. Etkileşim yönü ve nedensellik belirten bağlantısallık yöntemleri, "etkin bağlantısallık" yöntemleridir. Bir başka hatırlanması gereken nokta da arasında işlevsel bağlantısallık olduğu gösterilen iki bölgenin doğrudan anatomik bağlantılar göstermeyebileceğidir. Her ne kadar işlevsel bağlantısallık gösteren bölgelerin fiziksel olarak bağlı olacağı şeklinde düşünmek doğal gelse de işlevsel bağlantısallık verisinden anatomik bağlantısallık sonucu çıkarılamaz (5).

Kısıtlılıklarına karşın dd-iMRG bilimsel ve klinik araştırmalarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. Çekim süresinin nispeten kısa olması, görev odaklı iMRG yöntemlerinin aksine MR cihazı dışında ek bir donanım gerektirmemesi, gerekli sekansları içeren bir MR cihazı ile uygulanabilmesi, araştırmacılar için oldukça cazip bir yöntem haline gelmesini sağlamıştır.

### dd-iMRG'nin Klinik Çalışmalardaki Yeri

Sağlıklı beyinde dinlenme sırasında gerçekleşen işlevler ve sağlıklı beyin bağlantısallıklarının tanımlanması, sadece normal beyin işlevlerinin anlaşılması için önem taşımaz. Beynin çalışma prensiplerinin altında yatan işlevsel mekanizmaların çözümlenmesi, çeşitli klinik durumlarda da bozukluğun nerede olduğunun gösterilmesi için yardımcı olabilir. Sağlıklı beyin bağlantısallığının tanımlanması epilepsi, şizofreni, nörodejeneratif hastalıklar gibi bozukluklardaki sorunun yerini tanımlamak ve bir biyobelirteç olarak kullanmak için faydalı olabilir (18-20). Bunun yanında gelişimsel nörofizyoloji alanında da bağlantısallığın yaşla beraber değişimini incelemek için kullanılabilir (21).



**Şekil 1:** Olağan durum ağı odaklarının gösterimi  
Smith ve ark.'nın (17) makalesinden değiştirilerek alınmıştır.

Tanımlanmasının ardından, dd-iMRG ile ilgili gelişmeler, 2000'li yıllarda klinik kullanıma girmesi ile ivme kazanmıştır. Veri toplamadaki kolaylık ve genellenebilir olma özelliği ile dd-iMRG 30'dan fazla hastalıkta değerlendirilmiştir (19,22,23).

Bu çalışmalar hastalıklarla ilgili bilgi vermenin yanında dd-iMRG mekanizması konusunda da bilgilerimizi artırmışlardır. dd-iMRG'nin klinik durumlarda kullanılabilirliği, her hasta özelinde veri analizi ile sonuç çıkarabilmeyi gerektirmektedir.

## Cerrahi Öncesi Lokalizasyon

Beyin tümörü olgularında cerrahi girişimin planlanmasında doğru bir kar-zarar oranı hesabı yapılması çok önemlidir. Bu planlamada dd-iMRG'nin üstün yanları bilinmektedir. İşbirliği düşük olan, zihinsel durumu bozuk olan veya paretik/afazik olan hasta gruplarında dd-iMRG çok değerli bilgiler verebilmektedir (24,25). Öte yandan dd-iMRG ile eş zamanlı olarak pek çok beyin ağı değerlendirilebildiği için işlem zamanı da kısaltılmaktadır. Çeşitli çalışmalarda tümöral yapıların anatomik yerleşimleri bozduğu durumlarda işlevsel önem taşıyan kortikal alanlar dd-iMRG ile preoperatif olduğu gibi postoperatif dönemde de belirlenmiştir (25-28).

Yine epilepsi olgularında dd-iMRG ile cerrahi işlem öncesi planlama EEG'ye göre daha iyi bir uzaysal çözünürlük sağlamakta ve epileptik odağın veya ağın haritalanmasına olanak sağlamaktadır (29-31). Ciddi epilepsisi olan ve korpus kallozotomi geçiren bir pediatrik hastada işlem sonrası RSN'lerin normal gözlenmesi ve bunun klinik iyileşme ile korele edilmesi ile cerrahi işlemin başarısının gösterilmesinin yanı sıra beyin gelişimi ve işlevsel organizasyonunda RSN'lerin önemi de gösterilmiştir (32). Gelecekte epilepsi cerrahisi için hasta seçiminde ve sonucun öngörülmesinde dd-iMRG verilerinin değerinin artacağı düşünülmektedir.

## Nöropsikiyatrik Hastalıklarda dd-iMRG

Pek çok çalışma dd-iMRG'nin Alzheimer hastalığının tanısında kullanılabileceğini göstermiştir (33-35). Koch ve ark. (34) Alzheimer hastalarında DMN farklılıklarının bir marker olabileceğini ifade etmektedirler. Ayrıca RSN özellikleri ile Alzheimer hastalarının diğer kognitif bozukluklu gruplardan ayrılabilmesine dair veriler de bulunmaktadır (36). Bu şekilde dd-iMRG ile farklı demans tiplerinin birbirlerinden ayrılması da mümkün olabilmektedir (37). Klinik değeri olan önemli çalışmalardan biri Li ve ark.'nın (38) hafif kognitif bozukluğu olan olgular ve Alzheimer hastalığı olan bireyleri sağlıklı kontroller ile karşılaştırdıkları ve bu dd-iMRG verilerini kognitif testlerle korele edebildikleri çalışmadır. Bu dd-iMRG verilerinin klinik bir ölçüt ile korele edildiği ilk çalışmalardandır.

Bunların yanı sıra dd-iMRG verilerinin nörodejeneratif hastalıklar için değerli bir biyobelirteç olabileceği de

tartışılmaktadır (19). Bu şekilde dd-iMRG sonuçlarının tanının yanı sıra hastalık takibi ve tedavi etkinliğini değerlendirmede de rolü olacağı düşünülmektedir. Bu alanda pek çok farklı hastalık ile ilgili çeşitli sonuçlar olmakla beraber bu konu araştırmaya açık bir konudur.

dd-iMRG günümüzde psikiyatrik hastalıklardan otizme ve dikkat eksikliğine kadar pek çok alanda tanıya yol göstermektedir (39-43).

## Güncel Yaklaşımlar

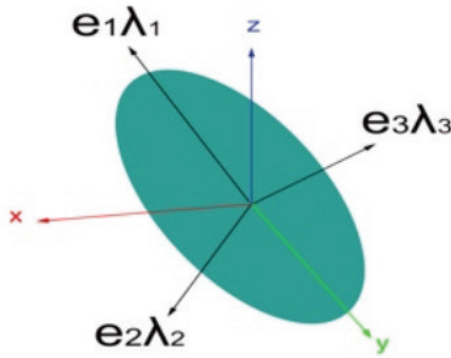
Günümüzde dd-iMRG görüntülemelerinin klinik kullanıma gitgide daha fazla girmesi ile kombinasyon çalışmaları da tanımlanmaktadır. Bu anlamda dd-iMRG'nin görev ilişkili yöntemler ile beraber değerlendirilmesi ve aralarındaki korelasyonun belirlenmesi önem kazanmaktadır. Bu şekilde beyin fonksiyonları ve bilişsel davranışlar arasındaki ilişki ve beyindeki fonksiyonel hiyerarşi ile ilgili bilgi edinilmesi hedeflenmektedir (44). Nörogörüntüleme yöntemlerindeki gelişmeler ile her geçen gün dd-iMRG gibi görüntüleme yöntemlerinin klinik uygulamaları ile ilgili yeni bilgiler ortaya çıkmaktadır.

## Difüzyon Ağırlıklı MRG

Genel tanımı moleküllerin yüksek konsantrasyondan düşük konsantrasyona net hareketi olan difüzyon, biyolojik dokularda suyun ve diğer çeşitli moleküllerin hareket şeklidir. Suyun biyolojik dokulardaki bu hareketi MRG ile incelenerek, PET ve iMRG ile görüntülenemeyen beyaz cevher görüntülenebilir (45). Bu yöntemde difüzyon ağırlıklı MRG (dMRG) adı verilir. Çeşitli difüzyon temelli MR görüntüleme uygulamaları mevcut olsa da beyaz cevher görüntülemesinde en sık kullanılan yöntem DTG'dir. Beyaz cevherin ve onu oluşturan liflerin görüntülenebilmesi, yapısal bağlantısallık çalışmaları için gereklidir ve DTG bu bağlamda oldukça önemli bir yere sahiptir (45).

## DTG'nin Fizyolojik Temelleri

Su biyolojik dokularda serbest hareket edemez, hücre zarı, hücre iskeleti, sinir lifleri, proteinler gibi makromoleküller suyun difüzyonunu engeller (46). Biyolojik dokulardaki bu mikro yapıların difüzyonu engellemesi nedeniyle, su farklı yönlerde difüzyon yapar. Bu durum anizotropik difüzyon olarak tanımlanır (47). Bu anizotropi nedeniyle, engele paralel difüzyon daha kolayken, engele dik olan difüzyon daha zordur. Difüzyon, yöne göre değişim gösterdiğinden, gözlemcinin hangi yönde ölçüm yaptığı da elde edilen veriyi etkileyecektir. Bu nedenle tensör olarak tanımlanan çok yönlü (multilineer) vektörel algoritmalar kullanılarak difüzyona dair doğru veriler elde edilmektedir (Şekil 2). Belirli bir zaman içinde ve belirli bir vokselde, en az altı birbiriyle çakışmayan yönde, suyun difüzyon mesafesinin



**Şekil 2:** Difüzyon tensörün elipsoid olarak gösterimi ve fiziksel gradiyent koordinatları. Difüzyon tensör matematiksel olarak eigen vektörler ( $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ) ve eigen değerler ( $e_1, e_2, e_3$ ) şeklinde gösterilebilmektedir

ölçümü ile o vokseldeki suyun difüzyon örüntüsü hesaplanabilir. DTG ile elde edilen bu suyun difüzyon örüntüsü ile sinir liflerinin yapı bütünlüğü ve doğrultusu tanımlanabilmektedir (45). MRG aracılığıyla matematiksel tensör olarak modellenen difüzyon, incelenen hedef bölgenin beyaz cevher mimarisinin anlaşılmasını kolaylaştırır (48).

Sıklıkla kullanılan DTG verisi, görünür difüzyon katsayısıdır (GDK) ve belirli bir vokseldeki toplam difüzyonu belirtir (49). Miyelinli nöronlar suyun difüzyonunu daha fazla etkilediğinden, GDK'si daha azdır. GDK kullanılarak, özellikle standart MR ile gözlenmesi zor olan beyaz maddenin, sinir liflerinin ve yolakların incelenmesi mümkündür (49).

MRG yöntemi ile dokuların farklı özellikleri üzerinden çeşitli görüntülemeler yapılabilmektedir ve bu görüntülemelerde seçilen özelliğe bağlı olarak ölçüm yoğunluğundaki değişim kontrast olarak tanımlanmaktadır. İki temel kontrast vardır: Statik kontrast ve hareketli kontrast. Biyolojik dokuların özelliklerine bağlı değişen kontrast ise endojenik kontrast olarak adlandırılmıştır (50). DTG ile iki yeni kontrast elde edilir; difüzyon anizotropisi ve lif doğrultusu (51). Elde edilen GDK verileri, sıklıkla tercih edilen kantitatif iki yöntem olan fraksiyonel anizotropi (FA) ve traktografi ile araştırmalarda kullanılmaktadır. Fraksiyonel anizotropi her bir vokseldeki anizotropi derecesini belirlerken, traktografi beyaz maddeyi oluşturan miyelinli liflerin doğrultu ve yerleşimlerinin haritalandırılmasını sağlar. Fraksiyonel anizotropi daha çok dokuda oluşan değişimlerin (hücre kaybı, su artışı gibi) anlaşılmasını sağlarken, traktografi özellikle bağlantısallık çalışmalarında sıklıkla kullanılmaktadır.

DTG çalışmalarında elde edilen verilerin voksel temelli istatistiksel analizinde sıklıkla "yolak tabanlı uzaysal istatistik" (YTUI) yöntemi kullanılmaktadır. YTUI, subjektif olarak ilgi bölgelerinin seçimi olmaksızın, çok sayıda katılımcıdan alınan FA verisinin hizalanarak, otomatik olarak analizinin

gerçekleştirilmesini sağlar ve istatistiksel gücü oldukça yüksektir (52). YTUI, katılımcılardan elde edilen FA verilerini, ortalama FA değerlerinden oluşan bir yolak iskeletine yerleştirdikten sonra bireyler arası voksel temelli istatistiksel analizi gerçekleştirir (53).

## DTG Kullanımı ve Kısıtlılıkları

DTG temel olarak beyin dokusundaki değişimleri ve özellikle beyaz madde ayrımlarının yapılmasında kullanışlıdır. Ancak uygun verinin alınabilmesi için uygun bir deney tasarımı yapılmalıdır. Çalışmada incelenen hedefin net olarak belirlenmesi ve veri alınması ile birlikte uygulanacak analizin hipoteze göre seçilmesi önemlidir. Standart MR görüntülemeye olduğu gibi, DTG çalışmalarında da parametrelerin belirlenmesi ve analiz için veri ön işleme yapılmalıdır. Ancak DTG beraberinde verisi alınacak yön sayısının belirlenmesi ve bunun çekim süresine dahil edilmesi gibi karmaşık basamakları getirmektedir. DTG öncesinde bu basamakların değerlendirilmesi, çalışmanın son noktasını önemli şekilde etkileyecektir. DTG'de analiz yöntemlerini ise üç şekilde ele almak mümkündür. Bunlardan ilki hedef organı, örneğin beyni, tek bir bütün olarak ele almak, ikincisi yalnızca belirli bir bölgeyi analiz etmek, üçüncüsü ise doğrudan bireysel vokselleri değerlendirerek değişimlere dair değerlendirme yapmaktır (48). Her bir tekniğin kendi içinde avantajları ve zorlukları olsa da analiz yönteminin seçiminde hipotezlerin göz önünde bulundurulması, çalışmanın başarısı için önemlidir.

Her yöntem gibi, DTG'nin de kendi içinde sınırlılıkları da mevcuttur. Bu sınırlılıkların başında, suyun geçişini engelleyen mikro yapının yalnızca tek bir özelliğe bağlı olmaması gelir; ölçülen değerler miyelin kalınlığı, akson yoğunluğu gibi farklı değişkenlerden etkilenmektedir. Yöntemin uzaysal çözünürlüğü düşüktür, lif doğrultusu belirlenebilse de aksonların yönü (anterograd veya retrograd) ve bağlantıların şeklini ayırt edemez (eksite edici veya inhibe edici). Sonuçlar veri analizine ve belirlenen parametrelere göre değişiklik gösterir; ayrıca görüntüleme süresi uzundur (5-15 dk). Bütün bu sınırlılıklara rağmen, DTG elde edilen yeni kontrastlar sayesinde beyaz madde incelenmesinde standart MRG'ye göre çok daha başarılı sonuçlar vermektedir (51).

DTG klinikte de çeşitli kullanımlara sahiptir. İskemik inme, demiyelinizasyon, enflamasyon, ödem, nörodejenerasyon ve neoplazi gibi farklı patolojilerin tanımlanmasında sıklıkla kullanılmaktadır (54).

## Traktografi

dMRG ileri analiz yöntemlerinden sadece bir türü olan traktografi, difüzyon ağırlıklı görüntüleme verilerine dayanarak *in vivo* beyaz cevher yolaklarını tanımlamak için kullanılan hesaplamalı yöntemlerin hepsine verilen isimdir (55).

Traktografinin temeli olan lif izleme yöntemi kas, ligament ve periferik sinir gibi çeşitli doku tiplerinde uygulanabilse de esas kullanım yeri beyin ve özellikle de beyaz cevher olmuştur (56,57). Traktografi, şu an için, *in vivo* ve non-invaziv olarak beyaz cevher yollarını göstermenin bilinen tek yoludur. Direkt olarak (invaziv) gösterim yöntemlerine kıyasla kantitatif olarak yorumlanması daha zor ve hataya daha yatkın olmakla birlikte klinik ve bilimsel sorulara insan beyni üzerinden yanıt bulmak için oldukça önemli bir araçtır (58).

Traktografi algoritmaları vokselden bazındaki beyaz cevher lif oryantasyonlarının suyun maksimal difüzyon yönüyle aynı doğrultuda olduğu kabulü üzerinden çalışır (59). Esasen vokselden bazındaki lif oryantasyonlarını entegre ederek uzak beyin alanlarını bağlayan bir yolak oluşturma temeline dayanırlar (55,60). Bu yönler üzerinden su difüzyonuna en düşük direnci gösteren yolu belirlemeye çalışan algoritmalar çok farklı yöntemler kullanırlar ve seçilen her bir yöntem, aynı veriden elde edilecek traktografi sonucunda büyük değişikliklere sebep olur (58).

Beyaz cevher yolları, mikroskopik olarak, bir difüzyon ağırlıklı MRG vokseli boyutuna kıyasla çok daha ince ve karmaşıktır. Tek bir vokselden içerisinden gerçekte onlarca farklı yolak geçebilir. Su difüzyonunun beyaz cevher yolağına paralel yönde daha serbest olması, çok fazla farklı yönde yolağı kesdiği voksellerin içerisinde net bir ağırlıklı difüzyon yönünün belirlenmesini zorlaştıracaktır (58). Beyin giruslarında, dMRG çekiminin düşük çözünürlüğü nedeniyle, yolların kortekse yakın bölgelerdeki dönüşleri atlanabilir (61). Korteks içerisinde de aksonal bağlantılar çok karmaşık olduğu için belirli bir difüzyon yönünden bahsetmek zordur, dolayısıyla bu bölgelerde hata olasılığı yüksektir (58,61). Farklı traktografi algoritmaları, farklı matematiksel formüller ve istatistiksel yöntemler kullanarak bir beyaz cevher haritası çıkarırken, doğası gereği hataya yatkın olan bu analizlerin getireceği hatalı anatomik bağlantısallık sonucu bulma olasılığını farklı yöntemlerle önlemeye çalışır (61).

Lokal traktografi yöntemleri, bir vokselde başlayıp her vokselde ağırlıklı difüzyon yönüne paralel bir şekilde voksel voksel ilerleyerek bir beyaz cevher yolağı çizen yöntemlerdir, deterministik ve probabilistik yöntemler olarak ikiye ayrılabilirler (1). Deterministik traktografi yöntemleri (örn; streamline traktografi) bir tohum vokselde başlayarak maksimal difüzyon yönüne paralel bir eğri çizer, eğrinin geçtiği ardışık her vokselde ağırlıklı difüzyon yönüne göre eğrinin yönü değişir. Çizilen eğri, doğru olan tek bir yolak olarak kabul edildiği için hataya tolerans düşüktür, akışın yüksek hata olasılığı olan bölgelerde durdurulması gerekir (58).

Probabilistik yöntemler, deterministik yöntemlerin takıldığı yüksek hata olasılığı olan bölgelerden devam edebilmek için, bir A bölgesinden başlayan yolağı B bölgesinden geçme olasılığını yüzde olarak vererek, seçili tohum vokselde

geçen yolağı izleyebileceği yollar ve olasılıklarından oluşan bir harita oluştururlar (55,62). Kesin bir sonuç vermediği, bir olasılık haritası sunduğu için, probabilistik yöntemlerde yolağı kesilmesi için çok sıkı kriterler yoktur. Bununla birlikte, yöntemin oluşturduğu olasılık haritasının vokselde geçen yollar ve bunların ağırlıkları olarak yorumlanmaması gerektiği hatırlanmalıdır. Probabilistik yöntemlerin çizdiği haritadaki yollar ve olasılıkları, vokselde geçen tek bir yolağı hangi yolu izliyor olabileceğine ait olasılıklardır; bir vokselin bütün bağlantısallıklarını göstermezler (58).

Lokal yöntemlerde çizilen yol ilerlerken her vokselde hata olasılıkları üst üste biner, küçük hatalar analiz sonuçlarını belirgin biçimde etkileyebilirler. Lokal yöntemler dışında global traktografi yaklaşımları da tercih edilebilir (1). Global yaklaşımlarda algoritma, ölçülen dMRG verisini en iyi açıklayan konfigürasyonu bulmak için bütün yolları tek seferde oluşturmaya çalışır (1,63). Bunun için de algoritmadan bir beyin bölgesinden seçili bir diğer bölgeye gidebilecek olası tüm yollardan difüzyona en düşük direnç gösteren yolağı bulması istenir. Lokal analiz yöntemlerinden farklı olarak burada yolağı her bir vokselde ağırlıklı difüzyon yönüyle paralellik göstermesi gerekmez. İki bölgeyi bağlayan yollardan totalde en düşük dirençli olan hesaplandığı için bazı vokselde yolak ağırlıklı difüzyon yönünden farklı yönde ilerleyebilir. Bundan dolayı global yöntemler pek çok yolağı kesdiği kavşak bölgelerindeki ve gürtlülü vokseldeki hatalara daha az duyarlıdır (58). Global olarak optimal yolların tahmin edilmesinde de çok çeşitli yaklaşımlar kullanılmaktadır, ancak aynı temele dayanırlar (58,64-66).

## Traktografi Kullanımı ve Kısıtlılıkları

Traktografi analizlerinin verdiği sonuçlar verinin elde edilme ve difüzyon yönü belirleme yöntemleri ile değişir. Difüzyon ağırlıklı bir çekimden görüntü elde edilirken bir vokselde tek bir dominant difüzyon yönü olduğunu kabul eden difüzyon tensör modeli de, çoklu difüzyon yönlerini yeniden oluşturabilen daha karmaşık yöntemler de kullanılabilir ve bu yöntemlerin her biriyle oluşturulan veriden traktografi analizi yapılabilir (58). Kullanılan yöntemdeki kabul basitleştikçe (örn; bir vokselde tek bir dominant yol geçiren tensör temelli model) analiz için gerekli olan veri miktarı azalacaktır (1,55,58). Çoklu difüzyon yönü içeren yaklaşımlar ile daha kapsamlı modeller üretilebilir ve tek lif yöntemlerine kıyasla belirgin avantajları vardır; örneğin tek lif yöntemiyle gösterilemeyen ancak varlığı anatomik olarak bilinen bazı yollar çoklu difüzyon yönü yöntemleriyle gösterilebilir (55,58). Ancak bu verilerin elde edilmesi çok daha detaylı ve daha uzun süreli çekimler gerektirir ve bu uzun süreli çekimler çoğu klinik çalışmada uygulanabilir değildir. Daha düşük miktarda bir veri gerekliliği, klinik MRG çekimlerinde dahi traktografi yöntemlerinin kullanılabilir hale

gelmesi anlamını taşıdığı için önemli bir avantaj oluşturabilir (55,67).

Tüm gelişmelere karşın traktografi analizleri henüz araştırmacıların kesin bir beyanda bulunmasını sağlayabilecek kadar yüksek doğrulukta bir yöntem değildir (68). Dolayısıyla çalışmalarında traktografi kullanan araştırmacıların sonuçlarını başka verilerle de desteklemesi veya araştırma sorularını traktografi analiziyle alacakları sonuçlarla cevaplanabilecek şekilde tasarlamaları önerilir (58).

Traktografi analizleri gri cevher bölgelerinin sınırlarını ve bağlantısallıklarını doğrulamak için işlevsel veya etkin bağlantısallık yöntemleriyle birlikte kullanılabilir. Ayrıca bağlantılı olduğu düşünülen iki bölge arasında traktografi ile anatomik yolların yeniden oluşturulması destekleyici kanıt olarak kullanılabilir. Öte yandan, bir beyin bölgesinden çıkan beyaz cevher yolları arasında bir noktada ani bir değişiklik oluyorsa buranın aslında yan yana iki bölgenin sınırı olduğu söylenebilir. Bunların yanında işlevsel görüntüleme yöntemleri ile traktografi analizlerinin birlikte kullanılması, bağlantısallık açısından iki yöntemin de güvenilirliğini artırabilir (58,69).

Traktografi sonuçlarını desteklemek için klinik olarak kullanılacak bir yöntem, sonuçların ilgili klinik test sonuçları veya bilişsel ve davranışsal test skorları ile kıyaslanmasıdır. Beyaz cevher bağlantısallık değişimi ile test skorları arasında bir korelasyon varlığı traktografi sonuçlarını destekleyici kanıt olarak kabul edilebilir (58). Benzer şekilde bilinen tanı kriterleri ile traktografinin birlikte kullanılması tanısız açıdan doğrulayıcı olduğu kadar, bu şekilde yapılan çalışmalar çeşitli patolojilerde traktografinin yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini sağlamak için önemli araştırmalardır (70-75).

Bütün kısıtlılıklarına karşın traktografi halihazırda klinik ve cerrahi alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Özellikle merkezi sinir sistemi hastalıklarında, psikiyatrik bozukluklarda, beyaz cevher hasarı ve hastalıklarında, cerrahi öncesi, planlaması ve cerrahi sırasında beyaz cevher yollarının yerinin tespiti için önemli görüntüleme araçları olarak yaygınlık kazanmıştır (74-82).

## Sonuç

Uzun zamandır araştırmalarda kullanılmakta olan MR görüntüleme, tekniğin kolaylaşması ile birlikte yapısal görüntüleme yöntemi olarak klinik uygulamada da rutin kullanıma girmiş, tanısız değeri çok yüksek olmuştur. Ancak tek başına yapısal görüntülemenin yeterli olmadığı ve henüz tamamen aydınlatılmamış olan beynin fonksiyonel yapısının konusunda MRG'nin kullanımı yeni yeni yaygınlaşmaktadır.

Klinik araştırmalar ve hastalık patofizyolojilerini aydınlatmadaki potansiyeli yüksek olan yeni işlevsel ve yapısal MRG yöntemleri ve ilişkili bağlantısallık analizleri gelişip

tekniklerin uygulanabilirliği arttıkça rutin klinik uygulamada standart yapısal MRG kadar büyük bir klinik öneme sahip olmaları mümkündür. Özellikle cerrahi, psikiyatrik ve nörolojik alanlarda sunduğu avantajlardan faydalanmak için daha çok çalışma gerekli olmakla birlikte, günümüzde, işlevsel ve yapısal bağlantısallık yöntemlerini (dd-iMRG ve DTG) kullanan çalışmalar artarak devam etmektedir. Tüm bu ilerlemeler ve yeni verilere rağmen bu uygulaması zor yöntemlerin gerçek hayatta ne şekilde ve sıklıkta kullanıma girebileceği hala tartışmalıdır. Bu yöntemlerin translaşyonel yaklaşımlar ile klinik pratikte uygulanabilirliği, temel bilimci ve klinisyen sinirbilimcilerin gerekirse mühendislik desteği de alarak işbirliğiyle olacaktır.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulunun dışından olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Konsept: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç., Dizayn: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç., Literatür Arama: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç., Yazan: H.Ş., Ş.Ç.İ., B.C.M., M.Ç.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

## Kaynaklar

1. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, et al. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed.* 2019;32:e3785.
2. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34:537-541.
3. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, et al. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102:9673-9678.
4. Glasser MF, Smith SM, Marcus DS, et al. The Human Connectome Project's neuroimaging approach. *Nat Neurosci.* 2016;19:1175-1187.
5. Bijsterbosch J, Smith SM, Beckmann CF. Introduction. In *Introduction to resting state fMRI functional connectivity.* Oxford, New York: Oxford University Press. 2017.
6. Yang J, Gohel S, Vachha B. Current methods and new directions in resting state fMRI. *Clin Imaging.* 2020;65:47-53.
7. Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional Connectivity in Single and Multislice Echoplanar Imaging Using Resting-State Fluctuations. *NeuroImage.* 1998;7:119-132.
8. Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: I. Increases in Subcortical structures and Cerebellum but Now in Nonvisual Cortex. *J Cog Neurosci.* 1997;9:624-647.
9. Raichle ME, Macleod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences.* 2001;98:676-682.
10. Gusnard, DA, Raichle, ME. Searching for a baseline: Functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001;2:685-694.
11. Raichle ME. The restless brain. *Brain Connect.* 2011;1:3-12.
12. Ward LM. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn Sci.* 2003;7:553-559.

13. Wang Y, Long Z, Cui Q, et al. Low frequency steady-state brain responses modulate large scale functional networks in a frequency-specific means. *Hum. Brain. Mapp.* 2016;37:381-394.
14. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state fMRI data. *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2010;4.
15. Beckmann CF, Deluca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. T. R. Soc. B.* 2005;360:1001-1013.
16. Tomasi D, Volkow ND. Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Mol Psychiatry.* 2012;17:841-854.
17. Smith V, Mitchell DJ, Duncan J. Role of the Default Mode Network in Cognitive Transitions. *Cereb Cortex.* 2018;28:3685-3696.
18. Mwansinya TE, Hu A, Li Y, et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophrenia Research.* 2017;189:9-18.
19. Hohenfeld C, Werner CJ, Reetz K. Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *Neuroimage Clin.* 2018;18:849-870.
20. Zhang Z, Zhou X, Liu J, et al. Longitudinal assessment of resting-state fMRI in temporal lobe epilepsy: A two-year follow-up study. *Epilepsy&Behavior.* 2020;103:106858.
21. Guerra-Carrillo B, Mackey AP, Bunge SA. Resting-state fMRI: A window into human brain plasticity. *Neuroscientist.* 2014;20:522-533.
22. Lee MH, Smyser CD, Shimony JS. Resting-state fMRI: A review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2013;34:1866-1872.
23. Smith KA, Akhil Raja K, Arun KM, et al. Resting state fMRI: A review on methods in resting state connectivity analysis and resting state networks. *Neuroradiol J.* 2017;30:305-317.
24. Liu H, Buckner RL, Talukdar T, et al. Task-free presurgical mapping using functional magnetic resonance imaging intrinsic activity. *J Neurosurg.* 2009;111:746-754.
25. Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, et al. Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI. *Magn Reson Imaging.* 2009;27:733-740.
26. Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection. *N Engl J Med.* 2008;358:18-27.
27. Zhang D, Johnston JM, Fox MD, et al. Preoperative sensorimotor mapping in brain tumor patients using spontaneous fluctuations in neuronal activity imaged with functional magnetic resonance imaging: initial experience. *Neurosurgery.* 2009;65:226-236.
28. Kokkonen SM, Kiviniemi V, Makiranta M. Effect of brain surgery on auditory and motor cortex activation: A preliminary functional magnetic resonance imaging study. *Neurosurg.* 2005;57:249-256.
29. Bettus G, Bartolomei F, Confort-Gouny S. Role of resting state functional connectivity MRI in presurgical investigation of mesial temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:1147-1154.
30. Stuffelbeam SM, Liu H, Sepulcre J, et al. Localization of focal epileptic discharges using functional connectivity magnetic resonance imaging. *J Neurosurg.* 2011;114:1693-1697.
31. Zhang X, Tokoglu F, Negishi M, et al. Social network theory applied to resting-state fMRI connectivity data in the identification of epilepsy networks with iterative feature selection. *J Neurosci Methods.* 2011;199:129-139.
32. Pizoli CE, Shah MN, Snyder AZ, et al. Resting-state activity in development and maintenance of normal brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2011;108:11638-11643.
33. Supekar K, Menon V, Rubin D, et al. Network analysis of intrinsic functional brain connectivity in Alzheimer's disease. *PLoS Comput Biol.* 2008;4:e1000100.
34. Koch W, Teipel S, Mueller S, et al. Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2012;33:466-478.
35. Dai Z, Yan C, Wang Z, et al. Discriminative analysis of early Alzheimer's disease using multi-modal imaging and multi-level characterization with multi-classifier (M3). *Neuroimage.* 2012;59:2187-2195.
36. Chen G, Ward BD, Xie C, 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.* 2011;259:213-221.
37. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain.* 2010;133:1352-1367.
38. Li SJ, Li Z, Wu G, et al. Alzheimer Disease: evaluation of a functional MR imaging index as a marker. *Radiology.* 2002;225:253-259.
39. Craddock RC, Holtzheimer PE, Hu XP, et al. Disease state prediction from resting state functional connectivity. *Magn Reson Med.* 2009;62:1619-1628.
40. Bassett DS, Nelson BG, Mueller BA, et al. Altered resting state complexity in schizophrenia. *Neuroimage.* 2012;59:2196-2207.
41. Shen H, Wang L, Liu Y, et al. Discriminative analysis of resting-state functional connectivity patterns of schizophrenia using low dimensional embedding of fMRI. *Neuroimage.* 2010;49:3110-3121.
42. Anderson JS, Nielsen JA, Froehlich AL, et al. Functional connectivity magnetic resonance imaging classification of autism. *Brain.* 2011;134:3742-3754.
43. Zhu CZ, Zang YF, Cao QJ, et al. Fisher discriminative analysis of resting-state brain function for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Neuroimage.* 2008;40:110-120.
44. Harrewijn A, Abend R, Linke J, et al. Combining fMRI during resting state and an attention bias task in children. *Neuroimage.* 2020;205:116301.
45. Whitford TJ, Kubicki M, Shenton ME. Diffusion tensor imaging, structural connectivity, and schizophrenia. *Schizophr Res Treatment.* 2011;709023.
46. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13:534-546.
47. Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed.* 2002;15:435-455.
48. Van Hecke W, Emsell L, Sunaert S. Diffusion tensor imaging: A practical handbook. Springer. 2015.
49. Filograna L, Magarelli N, Cellini F, et al. Diffusion weighted imaging (DWI) and apparent diffusion coefficient (ADC) values for detection of malignant vertebral bone marrow lesions. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:590-597.
50. Huettel SA, Song AW, McCarthy G. Functional magnetic resonance imaging 3rd Ed. Sunderland, MA: Sinauer Associates. 2014.
51. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron.* 2006;51:527-539.
52. Porter EJ, Counsell SJ, Edwards AD, et al. Tract-based spatial statistics of magnetic resonance images to assess disease and treatment effects in perinatal asphyxial encephalopathy. *Pediatr. Res.* 2010;68:205-209.
53. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage.* 2006;31:1487-1505.
54. Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics.* 2007;4:316-329.
55. Nimsky C, Bauer M, Carl B. Merits and Limits of Tractography Techniques for the Uninitiated. *Advances and technical standards in neurosurgery.* 2016;43:37-60.
56. Cotten A, Haddad F, Hayek G, et al. Tractography: Possible Applications in Musculoskeletal Radiology. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2015;19:387-395.
57. Jeurissen B, Descoteaux M, Mori S, et al. Diffusion MRI fiber tractography of the brain. *NMR Biomed.* 2019;32:e3785.
58. Behrens TEJ, Sotiropoulos SN, Jbabdi S. MR Diffusion Tractography. *Diffusion MRI.* 2014;429-451.
59. Jones DK, Knösche TR, Turner R. White matter integrity, fiber count, and other fallacies: The do's and don'ts of diffusion MRI. *Neuroimage.* 2013;73:239-254.
60. Mori S, Zijl PC. Fiber tracking: Principles and strategies - a technical review. *NMR in Biomedicine.* 2002;15:468-480.



61. St-Onge E, Daducci A, Girard G, et al. Surface-enhanced tractography (SET). *Neuroimage*. 2018;169:524-539.
62. Yeh CH, Smith RE, Dhollander T, et al. Connectomes from streamlines tractography: Assigning streamlines to brain parcellations is not trivial but highly consequential. *NeuroImage*. 2019;199:160-171.
63. Assaf Y, Johansen-Berg H, Thiebaut de Schotten M. The role of diffusion MRI in neuroscience. *NMR Biomed*. 2019;32:e3762.
64. Jbabdi S, Woolrich MW, Andersson JL, et al. A Bayesian framework for global tractography. *Neuroimage*. 2007;37:116-129.
65. Christiaens D, Reisert M, Dhollander T, et al. Global tractography of multi-shell diffusion-weighted imaging data using a multi-tissue model. *Neuroimage*. 2015;123:89-101.
66. Watson CG, DeMaster D, Ewing-Cobbs L. Graph theory analysis of DTI tractography in children with traumatic injury. *Neuroimage Clin*. 2019;21:101673.
67. Reisert M, Mader I, Anastasopoulos C, et al. Global fiber reconstruction becomes practical. *Neuroimage*. 2011;54:955-962.
68. Schilling KG, Nath V, Hansen C, et al. Limits to anatomical accuracy of diffusion tractography using modern approaches. *Neuro Image*. 2019;185:1-11.
69. Buchbinder BR. Functional magnetic resonance imaging. *Handb Clin Neurol*. 2016;135:61-92.
70. Giraldo-Chica M, Rogers BP, Damon SM, et al. Prefrontal-Thalamic Anatomical Connectivity and Executive Cognitive Function in Schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2018;83:509-517.
71. Deng Y, Hung KSY, Lui SSY, et al. Tractography-based classification in distinguishing patients with first-episode schizophrenia from healthy individuals. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2019;88:66-73.
72. Gómez-Gastiasoro A, Zubiaurre-Elorza L, Peña J, et al. Altered frontal white matter asymmetry and its implications for cognition in schizophrenia: A tractography study. *Neuroimage Clin*. 2019;22:101781.
73. Sako W, Abe T, Izumi Y, et al. Deterministic-tractography-based approach for diagnosis and disease monitoring of a myotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2019;181:73-75.
74. Catani M, Dell'Acqua F, Budisavljevic S, et al. Frontal networks in adults with autism spectrum disorder. *Brain*. 2016;139:616-630.
75. Szmuda M, Szmuda T, Springer J, et al. Diffusion tensor tractography imaging in pediatric epilepsy - A systematic review. *Neurol Neurochir Pol*. 2016;50:1-6.
76. Essayed W, Zhang F, Unadkat P, et al. White matter tractography for neurosurgical planning: A topography-based review of the current state of the art. *NeuroImage: Clinical*. 2017;15:659-672.
77. Panesar SS, Abhinav K, Yeh FC, et al. Tractography for Surgical Neuro-Oncology Planning: Towards a Gold Standard. *Neurotherapeutics*. 2019;16:36-51.
78. Callaghan F, Maller JJ, Welton T, et al. Toward personalised diffusion MRI in psychiatry: Improved delineation of fibre bundles with the highest-ever angular resolution in vivo tractography. *Transl Psychiatry*. 2018;8:91.
79. Yeh FC, Zaydan IM, Suski VR, et al. Differential tractography as a track-based biomarker for neuronal injury. *Neuroimage*. 2019;202:116131.
80. Zayed A, Iturria-Medina Y, Villringer A, et al. Rapid Quantification of White Matter Disconnection in the Human Brain. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*. 2020;2020:1701-1704.
81. Craig BT, Hilderley A, Kinney-Lang E, et al. Developmental neuroplasticity of the white matter connectome in children with perinatal stroke. *Neur*. 2020;95:18.
82. Zhang Y, Vakhtin AA, Jennings JS, et al. Diffusion tensor tractography of brainstem fibers and its application in pain. *PLoS One*. 2020;19:e0213952.