

## Disruption of the Brain Resting State Networks in Parkinsonism

Mahdieh Ghasemi\*, Ali Foroutannia

Department of Electrical Engineering, University of Neyshabur, Neyshabur, Iran

### Article Info:

Received: 30 Aug 2018

Revised: 16 Sep 2018

Accepted: 29 Sep 2018

## ABSTRACT

**Introduction:** In the recent years, neuroimaging research on functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI) is used in many pathological and mental conditions. The analysis of alterations in the resting state networks (RSN) is an important method for the scrupulous understanding of the function and connectivity changes of the disease in order to provide new diagnostic and therapeutic approaches. In this paper, we studied the resting-state functional MRI (Rs-fMRI) data in Parkinson's disease (PD) to explore the complex disruption in the RSNs and the functional interactions between them. **Materials and Methods:** A total Rs-fMRI data of 10 Parkinsonism and 10 healthy people in the 3T-MRI system were considered. Probabilistic independent component analysis (PICA) was used to extract network components. RSNs were identified using spatial correlation with a rest reference template network. Dual regression and randomize technique calculated individual differences between the groups. **Results:** Group component maps resulted in some main clusters of RSN that significantly overlapped with the reference network, such as the visual cortex, salience network, and supplementary motor area. Individual differences between RSN maps identified temporal, salience and cingulate networks as the main clusters. **Conclusion:** Most of the previous studies investigated the functional connectivity alterations in PD by seed-based analysis. Here, we employed the data-driven approach based on group PICA to extract and evaluate RSN changes in all related neural networks. Our finding indicates that changes of the functional architecture of the RSNs are associated with PD.

### Key words:

1. Magnetic Resonance Imaging
2. Neurodegenerative Diseases
3. Diagnostic Imaging
4. Brain

\*Corresponding Author: Mahdieh Ghasemi

E-mail: [m.ghasemi@neyshabur.ac.ir](mailto:m.ghasemi@neyshabur.ac.ir)

## اختلالات شبکه استراحت مغز در بیماران پارکینسونی

مهديه قاسمی\*، علی فروتن‌نیا

گروه مهندسی برق، دانشگاه نیشابور، نیشابور، ایران

## اطلاعات مقاله:

تاریخ پذیرش: ۷ مهر ۱۳۹۷

اصلاحیه: ۲۵ شهریور ۱۳۹۷

تاریخ دریافت: ۸ مرداد ۱۳۹۷

## چکیده

**مقدمه:** در سال‌های اخیر تحقیقات تصویربرداری عصبی بر روی تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی در بسیاری از شرایط پاتولوژی و روانی استفاده شده است. تجزیه و تحلیل تغییرات در شبکه‌های حالت استراحت یک روش مهم برای درک عمیق تغییرات عملکردی و ارتباطی از بیماری به‌منظور ارائه روش‌های جدید تشخیصی و درمانی است. در این مقاله تعاملات عملکردی و اختلالات ارتباطی بین شبکه‌های حالت استراحت در بیماری پارکینسون بر روی داده‌های تصویربرداری تشدید مغناطیسی عملکردی در حالت استراحت مورد مطالعه قرار گرفته است. **مواد و روش‌ها:** تمامی داده‌های  $Rs-fMRI$  ۱۰ فرد پارکینسونی و ۱۰ فرد سالم در سیستم MRI سه تسلا مورد بررسی قرار گرفت. برای استخراج شبکه‌های حالت استراحت، از تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های مستقل احتمالی استفاده شده است. RSN ها با استفاده از همبستگی مکانی با الگوی شبکه مرجع حالت استراحت شناسایی شده‌اند. تفاوت‌های فردی بین گروه‌ها، با رگرسیون دوگانه و تکنیک تصادفی‌سازی محاسبه شده است. **یافته‌ها:** نقشه‌های مؤلفه‌های گروه که به طور معنی‌داری با شبکه مرجع همپوشانی داشتند، منجر به شناسایی برخی خوشه‌های اصلی RSN ها از جمله قشر بینایی، شبکه حالت پیش فرض عقبی و قشر موتوری پشتیبان شدند. تفاوت‌های فردی بین نقشه‌های RSN شبکه‌های گیجگاهی، پیش فرض عقبی و برجسته به‌عنوان خوشه‌های اصلی مشخص شده است. **نتیجه‌گیری:** اغلب مطالعات قبلی تغییرات ارتباطات عملکردی در بیماران پارکینسونی با استفاده از تجزیه و تحلیل مبتنی بر همبستگی سری زمانی ناحیه خاص با نواحی دیگر مغز را مورد بررسی قرار دادند. در اینجا ما رویکرد داده محور بر اساس گروه PICA برای استخراج و ارزیابی تغییرات RSN در تمام شبکه‌های عصبی مرتبط را به کار گرفتیم. یافته‌های ما نشان می‌دهد که تغییرات ارتباطی عملکردی RSN ها با بیماری پارکینسون مرتبط است.

## کلید واژه‌ها:

۱. تصویربرداری رزونانسی مغناطیسی
۲. بیماری‌های تحلیل برنده عصبی
۳. تصویربرداری تشخیصی
۴. مغز

\* نویسنده مسئول: مهديه قاسمی

آدرس الکترونیکی: [m.ghasemi@neyshabur.ac.ir](mailto:m.ghasemi@neyshabur.ac.ir)

## مقدمه

انحطاط مغزی تحت تأثیر قرار می‌گیرند، نقص حرکتی و نقص شناختی هستند. تحقیقات نشان می‌دهد که لازمه تکمیل فرایند شناختی، همبستگی منفی بین SN و DMN است و از طرفی SN وظیفه کنترل ارتباط بین نواحی DMN و نواحی حرکتی را بر عهده دارد (۱۳). بنابراین بررسی عملکرد و ارتباط این دو شبکه در بیماری‌های انحطاط عصبی حائز اهمیت است.

اغلب مطالعات قبلی در مورد تغییرات ارتباطات مغزی و استخراج شبکه‌های استراحت در بیماری پارکینسون با استفاده از تجزیه و تحلیل مبتنی بر همبستگی با ناحیه دانه (SBC)<sup>۹</sup> صورت پذیرفته است. در این روش یک ناحیه به‌عنوان ناحیه دانه در نظر گرفته می‌شود و همبستگی زمانی بین میانگین سری‌های زمانی ناحیه دانه با همه واکنش‌های مغزی محاسبه می‌شود. با اعمال یک آستانه مشخص شبکه‌ای از نواحی با بیشترین میزان همبستگی با ناحیه دانه به‌عنوان RSN استخراج می‌شوند. در این روش، نتایج استخراج RSN ها به ناحیه دانه پیش فرض بستگی دارد (۱۴، ۱۵). تحلیل داده‌های RS-fMRI با استفاده از روش تجزیه مؤلفه‌های مستقل (ICA)<sup>۱۰</sup> که در این مقاله مورد توجه قرار گرفته است، یک روش برگرفته از داده<sup>۱۱</sup> می‌باشد. این روش بدون در نظر گرفتن ناحیه پیش فرض، مجموعه دادگان fMRI را به نگاشت‌های مکانی و سری‌های زمانی متناظر آن تجزیه می‌کند به گونه‌ای که مؤلفه‌های استخراج شده تا حد ممکن از هم مستقل باشند. از آنجا که در دادگان حالت استراحت، الگوی تحریک از پیش تعیین شده وجود ندارد، روش ICA برای تحلیل آن بسیار مورد توجه قرار گرفته است. نگاشت‌های مکانی مستقل حاصل از آنالیز ICA دارای همبستگی‌های عملکردی در حوزه زمان هستند. بنابراین می‌توانند بیانگر شبکه ارتباطات عملکردی مغز باشند (۱۶، ۱۷، ۷).

در تحقیقات پیشین نیز از آنالیز شبکه‌های استراحت جهت بررسی تغییرات شبکه مغز در بیماری پارکینسون استفاده شده است. Tessitore و همکارانش کاهش ارتباطات شبکه استراحت در نواحی DMN را در بیماران PD نشان دادند (۱۸). Disbrow و همکارانش نشان دادند که تفاوت معنی‌داری بین شبکه حرکتی حالت استراحت بین بیماران PD و افراد سالم وجود ندارد، در حالی که در شبکه DMN تفاوت بین گروهی معنی‌دار است (۱۹). Wu و همکارانش اثبات کردند که در بیماران PD ارتباطات عملکردی شبکه‌ها در نواحی پوتامن چپ، ناحیه حرکتی پشتیبان و قشر جلویی پیشین، کاهش و در مخچه، قشر موتوری اولیه و قشر پریتال چپ نسبت به افراد سالم

بیماری پارکینسون (PD)<sup>۱</sup> یک اختلال طولانی مدت انحطاطی سیستم عصبی مرکزی است که باعث تغییر در فعالیت‌های عملکردی می‌گردد. این تغییرات عمدتاً شامل حرکت آرام، لرزش در هنگام راه رفتن و اختلالات در تعادل است (۱، ۲). دادگان تصویربرداری مغناطیسی عملکردی (fMRI)<sup>۲</sup> یک روش تصویربرداری عملکردی از مغز است که تغییرات مربوط به نوسانات سطح اکسیژن خون (BOLD)<sup>۳</sup> را در طی زمان ثبت می‌کند. تجزیه و تحلیل دادگان fMRI در حالت استراحت (Rs-fMRI)<sup>۴</sup> در سال‌های اخیر مورد توجه محققان علوم اعصاب شناختی قرار گرفته است و طیف وسیعی از مطالعات بر روی عملکرد مغز را به خود اختصاص داده است. حالت استراحت، حالتی است که مغز بدون تحریک بیرونی و در حداقل فعالیت قرار دارد (۳، ۴). آنالیز سیگنال Rs-fMRI، یک الگوهای یکپارچه عملکردی در بین افراد مختلف ایجاد می‌کند که به آن شبکه حالت استراحت (RSN)<sup>۵</sup> گفته می‌شود. شبکه حالت استراحت شامل چندین ناحیه مختلف مکانی در مغز است که به صورت عملکردی و نه لزوماً آناتومیک، با هم ارتباط دارند (۵). با ثبت و دادگان Rs-fMRI و آنالیز نوسانات فرکانس پایین سیگنال فعالیت حالت استراحت، می‌توان ارتباطات درونی مغز را با یک نگاشت و نقشه مکانی به صورت شبکه‌ای از اتصالات بیان کرد (۶). بررسی ساختاری و عملکردی حالت استراحت مغز، می‌تواند شناخت دقیق تری نسبت به عملکرد بخش‌های مختلف مغز و ارتباطات بین نواحی مختلف ایجاد کند.

ساختار شبکه حالت استراحت به طور عمده شامل دو شبکه اصلی است: ۱- شبکه برجسته (SN)<sup>۶</sup> که یک شبکه بزرگ مغزی حالت استراحت مربوط به عملکردهای سطح بالا و پیچیده مغز، از جمله ارتباطات و رفتار اجتماعی، خودآگاهی از طریق ترکیب اطلاعات حسی، احساسی و شناختی مغز می‌باشد. ۲- شبکه حالت پیش فرض (DMN)<sup>۷</sup> که مربوط به فعالیت شبکه‌ای از مناطق مغزی، در حالت بیداری است (۷). شبکه حالت پیش فرض یک سیستم به هم پیوسته از مناطق مجزای آناتومیک مغز انسان است که در انجام اعمالی از قبیل تصورات ذهنی، آینده‌نگری، مرور خاطرات و اندازه‌گیری دیدگاه‌های دیگران دخالت دارد (۵). این دو شبکه در عمده بیماری‌های انحطاط عصبی<sup>۸</sup> از جمله بیماری‌هایی که با بالا رفتن سن بروز پیدا می‌کنند مانند آلزایمر، پارکینسون و... مورد بررسی قرار می‌گیرند (۸-۱۲). دو عملکرد اساسی که در بیماری‌های

<sup>1</sup> Parkinson's disease

<sup>2</sup> Functional magnetic resonance imaging

<sup>3</sup> Blood oxygen level dependent

<sup>4</sup> Resting state functional magnetic resonance imaging

<sup>5</sup> Resting state network

<sup>6</sup> Salience network

<sup>7</sup> Default mode network

<sup>8</sup> Neurodegenerative disorders

<sup>9</sup> Seed based correlation

<sup>10</sup> Independent component analysis

<sup>11</sup> Data driven

## مواد و روش‌ها

### مجموعه دادگان

داده‌های fMRI شامل ۱۰ فرد پارکینسونیسم و ۱۰ فرد سالم می‌باشد همه بیماران بالینی با توجه به مقیاس هان و یاهار<sup>۱۶</sup> در حال مصرف دارو مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۲۸، ۲۷). تمام داده‌ها در بیمارستان جان‌رادکلیف دانشگاه آکسفورد ثبت شده است. رنج سنی گروه سالم  $9/8 \pm 64/2$  و گروه بیمار  $10/4 \pm 61/8$  بوده است. میانگین و انحراف معیار سن دو گروه به طور معنی‌داری با هم تفاوت نداشته و با هم مطابقت داشته‌اند.

### پروتکل عکسبرداری

داده‌ها به وسیله دستگاه MRI، ۱۳ کاناله شرکت زیمنس عکسبرداری شده است. از هر فرد هم تصویر عملکردی حالت استراحت و هم تصویر ساختاری رزولوشن بالا ثبت شده است. تصاویر ساختار نیز با زاویه انحراف ۱۸ درجه و ابعاد تانسور  $182 \times 182 \times 182$  دریافت شده‌اند. تصاویر عملکردی دارای رزولوشن مکانی سه میلی‌متر، فواصل زمانی تکرار ۳ ثانیه و زمان اکوی ۳۰ میلی‌ثانیه هستند و ۱۲۰ حجم مغز ثبت شده است. در هنگام انجام آزمایش از افراد خواسته شده که چشمان خود را ببندند و آرامش داشته باشند. افراد در حالت استراحت و هوشیار بوده‌اند.

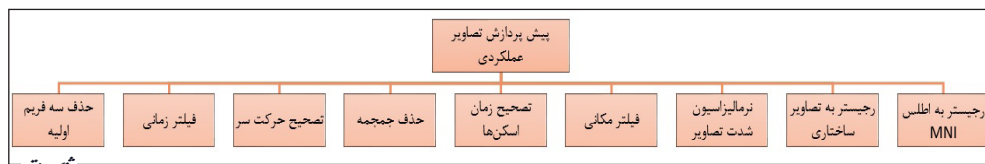
### پیش پردازش

همه پیش پردازش‌ها با استفاده از نرم‌افزار FSL (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>) انجام شده است (۲۹). تصحیح زمان‌بندی اسکن‌ها، اصلاح حرکت سر، اعمال فیلتر گوسی با پهنای کامل در نیمه پیشینه (FWHM)<sup>۱۷</sup> به اندازه ۶ میلی‌متر، حذف بافت‌های غیرمغزی و ذخیره آن با BET انجام شد (۳۰). به دلیل عدم تعادل ممان‌های مغناطیسی اسکن سه فریم اولیه حذف شده‌اند و با استفاده از ابزار انتقال خطی، تصاویر با ۱۲ درجه آزادی به الگوی  $152 \text{ MNI}^{18}$  FMRIB<sup>۱۹</sup> منطبق گردید (۳۱). همچنین با هدف بررسی نوسانات فرکانس پایین در دادگان BOLD سری‌های زمانی واکسل‌ها در بازه ۰/۰۱ تا ۰/۰۸ هرتز فیلتر شده‌اند. کلیه مراحل پیش پردازش تصاویر عملکردی در تصویر ۱ نشان داده شده است.

افزایش می‌یابد (۲۰). Amboni و همکارانش دریافتند که کاهش ارتباطات در شبکه حالت استراحت ناحیه پریتال جلویی مربوط به نقصان فرایندهای شناختی در بیماران PD است (۲۱). همچنین Onu و همکارانش در تحقیقات خود تغییرات ارتباطات شبکه‌های حالت استراحت DMN، شبکه موتوری حسی و شبکه مربوط به توجه را در بیماران PD بیان کردند (۲۲). با وجود آنکه در مورد تغییرات شبکه‌های حالت استراحت مغز در بیماران پارکینسونی تحقیقات اشاره شده وجود دارد اما به دلیل ارائه گزارشات متفاوت و ناسازگار از شبکه استراحت مغز در این بیماران، تحقیقات همچنان با به‌کارگیری روش‌های مختلف در این حیطه انجام می‌شود. در این مقاله برای استخراج شبکه‌ها حالت استراحت مجموعه دادگان از تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های مستقل احتمالی (PICA)<sup>۱۲</sup> استفاده شده است و RSN ها با محاسبه همپوشانی و همبستگی مکانی بین مؤلفه‌های مستقل و الگوی شبکه مرجع حالت استراحت شناسایی شده‌اند (۲۳).

بعد از استخراج شبکه‌های حالت استراحت کل مجموعه دادگان، بررسی تغییرات این شبکه‌ها ناشی از بیماری خاص اهمیت پیدا می‌کند. یکی از روش‌های سودمندی که می‌تواند جهت تحلیل تفاوت‌های بین گروهی به کار گرفته شود، روش رگرسیون دوگانه<sup>۱۳</sup> است. این روش جهت تفسیر نتایج نکاشت‌های مکانی مؤلفه‌های مستقل در آنالیزهای آماری درون گروهی و بین گروهی با مقادیر آستانه مختلف بسیار کاراست (۲۴). در این روش به‌منظور استنتاج‌های آماری مؤلفه‌های مستقل درون گروهی و مقایسه‌های آماری بین گروهی از روش تصادفی‌سازی<sup>۱۴</sup> بهره گرفته شده است (۲۵).

مطالعات تصویربرداری عصبی نشان می‌دهد که آسیب‌های عملکردی و ارتباطی بسیاری در شبکه نورون‌های بیماران پارکینسونی نسبت به افراد سالم (NC)<sup>۱۵</sup> وجود دارد (۲۶). هدف این مقاله بررسی تغییرات ارتباطات عملکردی در اتصالات شبکه حالت استراحت، در کل ساختار مغز بیماران پارکینسونی است. ما همه مؤلفه‌های مستقل مکانی و اختلافات ایجاد شده ناشی از بیماری پارکینسون را با استفاده از مجموعه داده‌های NC نسبت به گروه PD با رویکرد رگرسیون دوگانه به دست آورده‌ایم.



تصویر ۱- مراحل پیش پردازش تصاویر ساختاری و عملکردی.

<sup>12</sup> Probabilistic ICA

<sup>13</sup> Dual regression

<sup>14</sup> Randomise

<sup>15</sup> Normal control

<sup>16</sup> Hoehn and Yahr

<sup>17</sup> Full width half maximum

<sup>18</sup> Montreal neurological institute

<sup>19</sup> Functional magnetic resonance imaging of the brain

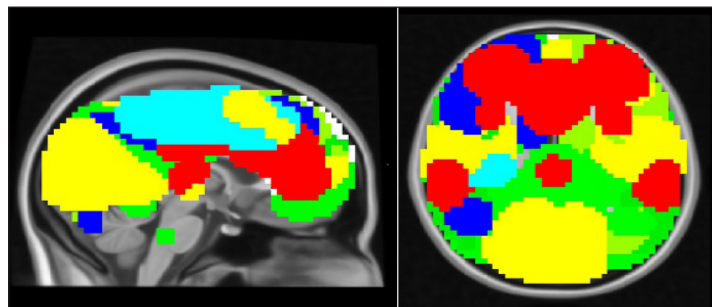
## استخراج مؤلفه‌های مستقل

شبکه استراحت مرجع در تصویر ۲ با رنگ‌های متفاوت قابل مشاهده است. همبستگی مکانی با دستور fsficc محاسبه شده و سپس با اعمال آزمون z-state و سطح آستانه  $P < 0.05$  نداشت‌های مستقل با بیش از سطح آستانه ۰/۲۰۴ همبستگی به‌عنوان شبکه‌های حالت استراحت انتخاب شده‌اند.

## رگرسیون دوگانه

برای تشخیص شبکه متفاوت ارتباطات بین افراد سالم و بیمار بین دو گروه از روش رگرسیون دوگانه استفاده شده است (۳۸). رگرسیون دوگانه به دو صورت رگرسیون مکانی و رگرسیون زمانی است که در این مقاله رگرسیون مکانی برای بیان تفاوت‌های عملکردی در نداشت‌های شبکه‌های استراحت به کار گرفته شده است. اولین گام در پیاده‌سازی این روش، تعریف ماتریس GLM جهت تفکیک دادگان سالم و بیمار به‌عنوان یک رگرسیون در محاسبات است. تجزیه و تحلیل تفاوت‌های بین گروهی با استفاده از روش رگرسیون دوگانه با دستور dual regression در FSL 5.0.9 انجام شده است. در این ابزار امکان مقایسه واکسل‌ها در fMRI با کمک روش تصادفی‌سازی وجود دارد (۴۱-۳۹، ۲۴). بدین منظور کل نداشت‌های مؤلفه‌های مستقل استخراج شده گروهی، به‌عنوان ورودی این روش در نظر گرفته می‌شوند و با قرار دادن ماتریس GLM فرایند مقایسه آماری دو به دوی نداشت‌ها آغاز می‌شود. بعد از تعداد معینی دور تکرار که در اینجا ۱۰۰۰۰ جایگشت آماری در نظر گرفته شده است، تفاوت‌های مهم نداشت‌های مکانی بین گروهی به دست می‌آید. نداشت‌های متفاوت بین گروهی در ICAs با استفاده از کتابخانه fslview<sup>۲۱</sup> به صورت سه شکل سهمی<sup>۲۱</sup>، تاجی<sup>۲۲</sup> و عرضی<sup>۲۳</sup> قابل مشاهده است. خوشه‌های مربوط به نواحی متفاوت در قشر خاکستری<sup>۲۴</sup> مغز با استفاده از قالب MNI152 به دست آمده و بر مبنای اطلس هاروارد اکسفورد اطلاعات آناتومیکی تشریح شده است. در انتها از دستورات fsfmaths و fsfstats برای استخراج اطلاعات مکانی و اندازه خوشه‌ها و سایر مشخصه‌های آماری (میانگین، انحراف معیار و ...) در نقشه‌های رگرسیون دوگانه مورد استفاده قرار گرفته است. فرایند آنالیز داده‌ها برای مرور کلی در تصویر ۳ نمایش داده شده است.

الگوریتم ICA می‌تواند منابعی را که به صورت خطی با هم ترکیب شده‌اند، با مفروض دانستن شرط استقلال در مورد منابع اولیه از هم تفکیک کند. از آنجا که در فعالیت مغز نواحی مختلفی که با هم مرتبط هستند، با توزیع‌های مختلف فعال می‌شوند و از سوی دیگر آنچه در اسکنر دریافت می‌شود، ترکیب خطی و برآیند این منابع است، الگوریتم ICA می‌تواند به نحو مؤثری نواحی اولیه را از هم تفکیک کند. استخراج مؤلفه‌های مستقل یک روش مدلسازی است که در سال‌های اخیر برای به دست آوردن شبکه‌های حالت استراحت مورد استفاده قرار گرفته است (۳۲). با استفاده از مدل تجزیه خطی داده‌های fMRI می‌توان نقشه‌های نداشت مکانی مؤلفه‌های مستقل و توصیف‌های سری زمانی را برای هر مجموعه تعیین نمود. توسعه یافته روش ICA که در آنالیز دادگان fMRI حالت استراحت کاربرد فراوان دارد، توسط Beckmann و همکارانش معرفی شده است و آنالیز مؤلفه‌های مستقل احتمالی نام دارد. این الگوریتم یک روش بهینه برای استخراج شبکه‌های حالت استراحت بدون مدل است که در ابزار MELODIC در FSL پیاده‌سازی شده است (۳۳). تعداد داده ورودی ICA گروهی، ۲۰ نفر مجموعاً ۱۰ فرد سالم و ۱۰ فرد مبتلا به بیماری پارکینسون می‌باشد. تعداد مؤلفه‌های مستقل بهینه توسط تخمینگر لاپلاسیین محاسبه می‌شود و هدف آن است که ماکزیمم واریانس دادگان توسط این تعداد مؤلفه بیان شود. مؤلفه‌های مستقل بر مبنای مدل مخلوط گاما و گوسین مربوط به توزیع اندازه شدت فعالیت واکسل‌ها و الگوریتم نقطه-ثابت<sup>۲۰</sup> محاسبه می‌شوند (۳۳، ۳۴). از مجموعه دادگان مربوط به دو گروه و با تنظیم احتمال ۷۰ درصد در هیستوگرام شدت، نداشت‌های مکانی مؤلفه‌های مستقل استخراج شده است. جهت شناسایی شبکه‌های حالت استراحت، از همبستگی مکانی بین الگوی شبکه مرجع حالت استراحت و مؤلفه‌های مستقل استفاده شده است. الگوی شبکه حالت استراحت مرجع شامل ۱۳ ناحیه مربوط به شبکه حالت استراحت است که در تحقیقات قبلی منتشر شده است (۳۷-۳۵). نواحی مختلف آناتومیکی



تصویر ۲- نواحی آناتومیکی الگوی شبکه مرجع حالت استراحت (نواحی مختلف با رنگ‌های متفاوت نشان داده شده‌اند) (۳۷-۳۵).

<sup>20</sup> Fixed-point

<sup>21</sup> Sagittal

<sup>22</sup> Vertical

<sup>23</sup> Frontal

<sup>24</sup> Gray matter





**تصویر ۳-** فرایند کلی آنالیز داده‌ها: دیاگرام آنالیز گروهی بیماران پارکینسونی و افراد سالم با استفاده از ICA گروهی و رگرسیون دوگانه. پس از استخراج مؤلفه‌های مستقل (n=101) دو بخش دنبال می‌شود. ۱- همبستگی مکانی با الگوی مرجع جهت استخراج RSN ها، ۲- اعمال رگرسیون دوگانه و مقایسه آماری ۱۰۰۰۰ جایگشت، t-test و مقدار  $P < 0.05$  جهت تعیین نواحی عملکردی متفاوت گروهی.

## یافته‌ها

### شبکه‌های حالت استراحت

آنالیز گروهی مؤلفه‌های مستقل در بیماران و افراد سالم با استفاده از ابزار Melodic، استخراج شده و با مقایسه میزان همپوشانی مکانی با الگوی شبکه حالت استراحت مرجع، شبکه‌های حالت استراحت استخراج شده‌اند. در این مطالعه روش ICA گروهی، بر مبنای حداکثر واریانس داده‌ها منجر به استخراج ۱۰۱ عدد نگاشت مؤلفه مستقل از زیر مجموعه ۲۰ نفر داده fMRI شد. سپس بر روی مقادیر خام مؤلفه یک تبدیل Z اعمال شده و به‌منظور دستیابی به نگاشت مکانی، نواحی با فعالیت بالاتر برای هر مؤلفه یک مدل ترکیبی از چگالی‌های احتمالاتی بر روی نگاشت‌های مکانی مقادیر Z به کار گرفته می‌شود. با برآزش کردن ترکیبی از توزیع‌های گوسین و گاما بر هیستوگرام نگاشت مکانی هر یک از مؤلفه‌ها، نگاشت احتمالاتی توزیع‌های ترکیبی محاسبه می‌شود. نهایتاً با اعمال سطح آستانه ۰/۷، نگاشت مکانی مربوط به هر مؤلفه به دست می‌آید.

از کل ۱۰۱ نگاشت مؤلفه مستقل، ۸۹ مورد مربوط به نوبز، مایع مغزی نخاعی و حرکت سر بود و ۱۹ نگاشت مستقل که به طور معنی‌داری با الگوی شبکه‌های مرجع

حالت استراحت همبستگی مکانی داشتند، به‌عنوان شبکه‌های حالت استراحت گروه انتخاب شدند. میانگین و انحراف معیار مقادیر r همبستگی به ترتیب برابرند با: ۰/۳۱۱۶ و ۰/۱۱۲۹. RSN های استخراج شده عبارتند از: قشر بینایی (VC)<sup>۲۵</sup>، شبکه‌های حالت پیش فرض عقبی (PDMN)<sup>۲۶</sup>، قشر سینگولیت قدامی (ACC)<sup>۲۷</sup>، قشر شراکتی پاریتال (PAC)<sup>۲۸</sup>، ناحیه موتوری پشتیبان (SMA)<sup>۲۹</sup>، قشر شنوایی (AC)<sup>۳۰</sup>، قشر میانی (MT/IFG)<sup>۳۱</sup>، شبکه کنترلی اجرایی چپ (LECN)<sup>۳۲</sup> و شبکه برجسته (SN)<sup>۳۳</sup>. در تصویر ۴ و جدول ۱ نتایج استخراج RSNها از روی مؤلفه‌های مستقل با جزئیات کامل نشان داده شده است. همان‌گونه که مشاهده می‌شود، شبکه قشر بینایی توسط مؤلفه‌های مستقل شماره‌های IC 30، IC 57، IC 32 بیان شده است. شبکه حالت پیش فرض عقبی در مؤلفه‌های شماره ۸، IC 45، IC 76 دیده شده است. قشر سینگولیت قدامی در مؤلفه‌های IC 85، IC 93، IC 98 وجود دارد. شبکه قشر میانی مغز در دو مؤلفه 17 و IC 56 ظاهر شده است. شبکه برجسته در دو مؤلفه IC 9، IC 89 و ناحیه موتوری پشتیبان نیز در دو مؤلفه IC 18، IC 9 نمود پیدا کرده‌اند. برخی از شبکه‌ها به طور کامل با یک مؤلفه بیان شده‌اند: قشر شراکتی پاریتال (IC 78)، قشر شنوایی (IC 3) و شبکه کنترلی اجرایی چپ (IC 53). همچنین اطلاعات آناتومیکی مربوط به

<sup>25</sup> Visual cortex

<sup>26</sup> Posterior default mode network

<sup>27</sup> Anterior cingulate/precun cortex

<sup>28</sup> Parietal association cortex

<sup>29</sup> Supplementary motor area

<sup>30</sup> Auditory cortex

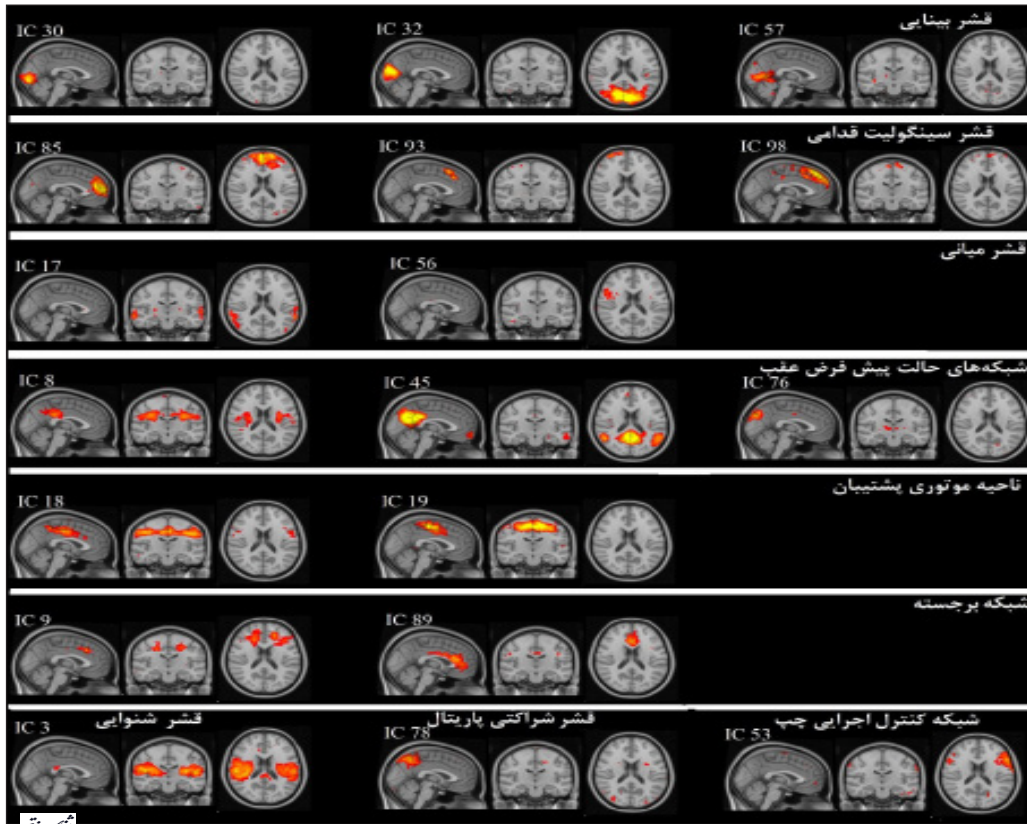
<sup>31</sup> Middle temporal/IFG

<sup>32</sup> Left executive control network

<sup>33</sup> Salience network

انحراف معیار است. نواحی فعال مؤلفه‌ها و بزرگترین خوشه‌ها در فضای MNI داده شده و اطلاعات آناتومیکی بر اساس اطلس هاروارد-آکسفورد در FSLview به دست آمده است.

نگاشت‌های مؤلفه‌های مستقل که به‌عنوان شبکه حالت استراحت شناسایی شده‌اند در جدول ۱ آمده است. این اطلاعات شامل مختصات حداکثر شدت در خوشه، اندازه خوشه برحسب تعداد واکسل، میانگین و



تصویر ۴- شبکه‌های حالت استراحت، RNS هایی که به‌عنوان شبکه‌های ارتباطات عملکردی شناخته می‌شوند.

جدول ۱- مختصات مربوط به RSN های استخراج شده که مختصات ماکزیمم حداکثر شدت، اندازه خوشه، میانگین و انحراف معیار را نشان می‌دهد. نواحی فعال در فضای MNI داده شده و اطلاعات آناتومیکی بر اساس اطلس هاروارد-آکسفورد به دست آمده است.

IC	شبکه‌های حالت استراحت	واکسل‌ها	حداکثر شدت	مختصات مکانی حداکثر شدت			میانگین	انحراف معیار
				X	Y	Z		
۳	قشر عمقی مرکزی، قشر راست مغز	۸۵۷۰	۹/۷۸	۲۳	۵۵	۴۲	-۰/۰۶۰۱	-۰/۰۷۷
۸	چین سینگولت مغز، بخش خلفی، قشر راست مغز	۱۷۱۲۵	۱۱/۲	۵۸	۴۶	۵۳	-۰/۰۶۲۹	-۰/۰۸۴
۹	چین سینگولت مغز، بخش قدامی، قشر چپ مغز	۱۶۶۲۱	۱۱/۴	۳۵	۷۲	۵۴	-۰/۰۶۷۷	-۰/۰۸۹
۱۷	چین گیجگاهی تحتانی، ناحیه پس‌سوی گیجگاهی مغز	۷۰۶۶	۱۳/۵	۱۹	۴۲	۲۹	-۰/۰۶۷۲	-۰/۰۷۰
۱۸	چین سینگولت مغز، بخش خلفی، قشر چپ مغز	۱۵۵۶۶	۹/۳۶	۳۹	۵۴	۵۶	-۰/۰۵۷۰	-۰/۰۷۳
۱۹	چین سینوسی پیش مرکزی مغز، قشر چپ مغز	۱۶۴۴۰	۱۲/۸	۵۳	۵۸	۶۳	-۰/۰۷۶۵	-۰/۰۹۱
۳۰	چین سینوسی زبانی مغز، قشر چپ مغز	۱۲۷۳۶	۱۵/۲	۳۶	۱۶	۳۴	-۰/۰۶۷۹	-۰/۰۷۶
۳۲	قشر فوق کالکارین <sup>۳۴</sup> ، قشر چپ مغز	۱۰۸۸۹	۱۳/۷	۵۰	۲۲	۴۷	-۰/۰۶۲۴	-۰/۰۶۲
۴۵	قشر پریکینوس <sup>۳۵</sup> ، قشر چپ مغز	۱۱۷۵۴	۱۹/۹	۴۶	۳۲	۴۹	-۰/۰۷۳۱	-۰/۰۸۱
۵۳	چین جلویی تحتانی، زیربخش ایرکولاریس، قشر چپ مغز	۷۱۶۴	۱۰/۸	۷۲	۷۵	۳۵	-۰/۰۴۴۵	-۰/۰۴۰
۵۶	قشر عملکردی جلویی، قشر راست مغز	۴۷۴۶	۱۴/۹	۲۰	۷۲	۳۶	-۰/۰۴۹۲	-۰/۰۳۸
۵۷	قشر زبانی	۹۵۱۹	۱۰/۸	۳۳	۳۵	۳۸	-۰/۰۵۵۴	-۰/۰۵۱
۷۶	قشر پریکینوس، قشر راست مغز	۵۷۹۱۰	۱۱/۳	۳۷	۲۵	۵۸	-۰/۰۳۸۳	-۰/۰۳۴
۷۸	قشر پریکینوس، قشر چپ مغز	۱۱۲۸۲	۹/۷۶	۴۴	۳۲	۶۴	-۰/۰۵۰۴	-۰/۰۵۸
۸۵	چین پاراسینگولت مغز، قشر چپ مغز	۶۸۵۴	۱۳/۹	۴۴	۹۲	۴۱	-۰/۰۴۶۱	-۰/۰۴۱
۸۹	چین سینگولت، قشر چپ مغز	۳۸۴۱	۸/۱۴	۴۴	۷۸	۴۳	-۰/۰۲۸۲	-۰/۰۲۰
۹۳	چین پاراسینگولت مغز، قشر چپ مغز	۷۵۹۹	۱۳/۵	۲۸	۷۳	۶۱	-۰/۰۵۲۴	-۰/۰۴۳
۹۸	چین جلویی فوقانی، قطب جلویی	۶۸۱۶	۱۵/۸	۴۲	۸۵	۶۰	-۰/۰۵۰۳	-۰/۰۴۲

نمونه تصویر

<sup>34</sup> Calcarine  
<sup>35</sup> Precuneous

## رگرسیون دوگانه

اشاره شد روش‌هایی که برای استخراج RSNها مورد استفاده قرار گرفته در دو دسته همبستگی با ناحیه دانه و تجزیه و تحلیل مؤلفه‌های مستقل است (۴۲، ۳۴). در این تحقیق، روش ICA برای استخراج شبکه‌های مغزی در حالت استراحت در بیماری پارکینسون مورد توجه قرار داده شده است. پس از استخراج نگاشت‌های مکانی مستقل بایستی مؤلفه‌های مربوط به نویز از مؤلفه‌های مربوط به RSNها تفکیک شده و RSNها شناسایی شوند. در کار ما برون‌داد روش PICA ۱۰۱ مؤلفه مستقل بوده که برای شناسایی RSNها از روش همپوشانی با الگوی مرجع حالت استراحت بهره گرفته شده است. الگوریتم FIX در FSL در حالتی که ICA رو هر فرد جداگانه اعمال شود، نیز می‌تواند با روش‌های تکرار شونده بر مبنای شبکه‌های عصبی نگاشت‌های مربوط به نویز را تفکیک کند (۴۳). در برخی مقالات با توجه به توزیع مکانی نواحی فعال در نگاشت و طیف فرکانسی مربوط به سری زمانی مؤلفه، نگاشت‌های نویزی حذف شده‌اند. توزیع‌های مکانی یکنواخت و طیف فوری‌های که در فرکانس‌های بالا دامنه بیشتری داشته باشد، بیانگر فعالیت نویز در آن مؤلفه هستند (۴۵، ۴۴). در سال‌های اخیر چندین محقق از جمله Beckmann (۳۴)، Smith (۲۳) و Laird (۴۶) و همکارانش الگوهای مرجعی از شبکه‌های حالت استراحت ارائه داده‌اند. در این مقاله از الگوی معرفی شده توسط Laird و همکارانش استفاده شده و با محاسبه میزان همپوشانی مکانی، ۱۹ مؤلفه از مجموعه ۱۰۱ مؤلفه مستقل به‌عنوان نواحی RSNهای نهایی شناسایی شده‌اند. این نواحی عبارتند از: قشر بینایی، شبکه حالت پیش فرض عقبی، قشر سینگولیت قدامی، شبکه قشر میانی، شبکه برجسته، ناحیه موتوری پشتیبان، قشر شراکتی پریتنال، قشر شنوایی و شبکه کنترلی اجرایی چپ. شبکه‌های RSN دارای یک توزیع مکانی هستند که دارای همبستگی‌های عملکردی در زمان می‌باشند. در چندین مطالعه دیگر جهت شناسایی RSNها از روش مقایسه با الگوی مرجع استفاده شده

در مرحله دوم تحقیق، RSNهای به دست آمده در تجزیه و تحلیل رگرسیون دوگانه به کار گرفته شده‌اند تا نگاشت‌های نواحی مکانی متفاوت بین دو گروه تولید شوند. تجزیه و تحلیل رگرسیون دوگانه می‌تواند به ما نشان دهد که چه نواحی در RSNها بین گروه‌های NC و PD متفاوت هستند. نتایج رگرسیون دوگانه در تصویر ۵ نشان داده شده است. پس زمینه نگاشت‌ها MNI152-0.5mm به رنگ خاکستری می‌باشد. مقایسه آماری دو به دوی نگاشت‌های IC بعد از ۱۰۰۰۰ جایگشت نشان از تغییرات ارتباطات عملکردی بیماری پارکینسون نسبت به سالم در سه شبکه قشر سینگولیت قدامی (IC 98)، قشر میانی (IC 17)، شبکه برجسته (IC 89) دارد. این نواحی با نوار رنگی زرد تا قرمز بر حسب میزان تفاوت در دو گروه در تصویر آورده شده‌اند. همچنین نگاشت‌های خروجی رگرسیون دوگانه که نشان‌دهنده نواحی است که ارتباطات عملکردی آن‌ها با نواحی دیگر در دو گروه متفاوت بوده است به رنگ آبی قرار داده شده است. در جدول ۲ نیز، اطلاعات آناتومیکی مربوط به خوشه‌های به دست آمده حاصل از تجزیه و تحلیل رگرسیون دوگانه آمده است. این اطلاعات شامل RSN شناسایی شده، مختصات حداکثر شدت، میانگین و انحراف معیار اندازه مقادیر فعالیت در خوشه است.

## بحث و نتیجه‌گیری

مهم‌ترین ویژگی پاتولوژیکی بیماری پارکینسون، کاهش ارتباطات عملکردی نواحی درگیر مغزی است. با توجه به آنکه که آنالیزهای حالت استراحت وضعیت عملکردی پایه مغز را بررسی می‌کنند، می‌توانند ارتباطات و عملکردهای غیرصحيح مغز بدون تأثیرپذیری از تحریک خاصی، نشان دهند و به همین دلیل تعداد زیادی از تحقیقات به بررسی شبکه ارتباطات دادگان fMRI حالت استراحت اختصاص یافته است. همان‌گونه که پیشتر



تصویر ۵- تجزیه و تحلیل رگرسیون دوگانه و RSNs را نشان می‌دهد. پس زمینه MNI152-0.5mm به رنگ خاکستری می‌باشد. نتیجه رگرسیون دوگانه آبی است RSNها زرد می‌باشند که نشان‌دهنده گسترش RSN به منطقه برجسته می‌باشد.

جدول ۲- مناطق ارتباطی عملکردی متفاوت بین دو گروه در رگرسیون دوگانه را نشان می‌دهد.

IC	شبکه‌های حالت استراحت	حداکثر شدت	حداکثر فعالیت مکان			میانگین	انحراف معیار	سطح معنی داری
			X	Y	Z			
۱۷	قشر میانی	۰/۹۵۷	۲۷	۴۰	۲۵	۰/۰۱۵۱	۰/۰۱۷۱	۰/۰۲۸
۸۹	شبکه برجسته	۰/۹۲	۶۴	۵۵	۴۷	۰/۰۰۷۷	۰/۰۴۹۹	۰/۰۳۵
۹۸	قشر سینگولیت قدامی	۰/۹۵۲	۵۵	۶۴	۳۰	۰/۰۰۱۵	۰/۰۰۴۶۹	۰/۰۴۸۲

شماره



حالت استراحت در افراد مبتلا به بیماری پارکینسون دارد. علی‌رغم تحقیقاتی که تاکنون به بررسی تغییرات شبکه‌های ارتباطات در بیماری پارکینسون پرداخته شده است، اما سازگاری بین نتایج و جمع‌بندی جهت حصول به نتیجه واحد کمتر مورد توجه قرار گرفته است. از موارد معدود در این زمینه می‌توان به مقاله دکتر تهماسیان و همکارانشان اشاره کرد که با استفاده از روش متاآنالیز نشان دادند که غالباً در بیماری پارکینسون ارتباطات بین نواحی در شبکه DMN و ارتباط بین پریتمال جلویی و شکنج فوق کناری تغییر می‌کند (۵۱). موارد این تحقیق گام‌هایی در زمینه بررسی تغییرات شبکه ارتباطی حالت استراحت بر مبنای نوسانات پایه مغز در دادگان fMRI بوده است و ادامه کار با مجموعه دادگان بزرگتر، بررسی ماتریس شبکه‌های حالت استراحت و روش‌های ارتباطدهی نواحی و همچنین اعمال تغییرات آتروفی مغز در بیماران پارکینسونی انجام خواهد شد.

### تشکر و قدردانی

بدینوسیله از جناب آقای پرفسور مجتبی زارعی به جهت در اختیار قرار دادن مجموعه دادگان مقاله تقدیر و تشکر می‌شود.

است. Baggio و همکارانش، ۲۵ RSN را با مقایسه با الگوی Smith شناسایی کرده اند (۴۷). همچنین Griffanti و همکارانش شش الگوی مرجع را در مقاله خود به کار گرفته‌اند (۴۸). برخی مقالات الگوی شبکه‌های نواحی خاص مثلاً هسته‌های قاعده‌ای (۴۹) و یا DMN (۵۰) را مد نظر قرار داده‌اند. در ادامه رویکرد رگرسیون دوگانه، ICA ها را با هدف مقایسه عملکردی گروهی RSN ها و تفاوت‌های مکانی بین گروهی آن‌ها در افراد سالم و پارکینسونیسم مورد استفاده قرار گرفته است. استفاده از رگرسیون دوگانه به همراه روش تصادفی‌سازی یک روش آماری مناسب برای مقایسه واکسل به واکسل بین همه مؤلفه‌های مکانی همه افراد در گروه سالم و همه مؤلفه‌های مکانی همه افراد در گروه بیمار است که بر روی ارتباطات درون شبکه RSN و هم بین شبکه‌های RSN به کار گرفته شده است (۴۵، ۵۰). یافته‌های ما نشان می‌دهد، که تغییرات جنبه‌های عملکرد مغز در حالت استراحت در بیماران پارکینسونی می‌تواند مدنظر قرار گیرد. تغییرات ارتباطات عملکردی بیماری پارکینسون نسبت به افراد سالم در سه شبکه قشر سینگولیت قدامی (IC 98)، قشر میانی (IC 17)، شبکه برجسته (IC 89) مشاهده شده است. این یافته‌ها نشان از اختلالات جنبه‌های عملکردی و ارتباطی شبکه مغز در

### منابع

- Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79(4): 368-76.
- Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. *J Neurochem*. 2016; 139(1): 318-24.
- Biswal BB. Resting state fMRI: a personal history. *Neuroimage*. 2012; 62(2): 938-44.
- Buckner RL, Krienen FM, Yeo BT. Opportunities and limitations of intrinsic functional connectivity MRI. *Nat Neurosci*. 2013; 16(7): 832-7.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL, Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100(1): 253-8.
- Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci*. 2007; 8(9): 700-11.
- Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci*. 2015; 38: 433-47.
- Agošta F, Pievani M, Geroldi C, Copetti M, Frisoni GB, Filippi M. Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol Aging*. 2012; 33(8): 1564-78.
- 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): 1-38.
- Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, Menon V. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004; 101(13): 4637-42.
- Rombouts SA, Barkhof F, Goekoop R, Stam CJ, Scheltens P. Altered resting state networks in mild cognitive impairment and mild Alzheimer's disease: an fMRI study. *Hum Brain Mapp*. 2005; 26(4): 231-9.
- van Eimeren T, Monchi O, Ballanger B, Strafella AP. Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study. *Arch Neurol*. 2009; 66(7): 877-83.
- Putchá D, Ross RS, Cronin-Golomb A, Janes AC, Stern CE. Saliency and default mode network coupling predicts cognition in aging and Parkinson's Disease. *J Int Neuropsychol Soc*. 2016; 22(2): 205-15.
- Gorges M, Müller H-P, Lulé D, Pinkhardt EH, Ludolph AC, Kassubek J, et al. To rise and to fall: functional connectivity in cognitively normal and cognitively impaired patients with Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2015; 36(4): 1727-35.

15. Tahmasian M, Pasquini L, Scherr M, Meng C, Förster S, Bratec SM, et al. The lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease. *Neurology*. 2015; 84(19): 1956-63.
16. Whitwell JL, Przybelski SA, Weigand SD, Ivnik RJ, Vemuri P, Gunter JL, et al. Distinct anatomical subtypes of the behavioural variant of frontotemporal dementia: a cluster analysis study. *Brain*. 2009; 132(11): 2932-46.
17. Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED, Growdon ME, Jang JY, Rabinovici GD, et al. Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain*. 2010; 133(5): 1352-67.
18. Tessitore A, Esposito F, Vitale C, Santangelo G, Amboni M, Russo A, et al. Default-mode network connectivity in cognitively unimpaired patients with Parkinson disease. *Neurology*. 2012; 79(23): 2226-32.
19. Disbrow E, Carmichael O, He J, Lanni K, Dressler E, Zhang L, et al. Resting state functional connectivity is associated with cognitive dysfunction in non-demented people with Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2014; 4(3): 453-65.
20. Wu T, Wang L, Chen Y, Zhao C, Li K, Chan P. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2009; 460(1): 6-10.
21. Amboni M, Tessitore A, Esposito F, Santangelo G, Picillo M, Vitale C, et al. Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *J Neurol*. 2015; 262(2): 425-34.
22. Onu M, Badea L, Roceanu A, Tivarus M, Bajenaru O. Increased connectivity between sensorimotor and attentional areas in Parkinson's disease. *Neuroradiology*. 2015; 57(9): 957-68.
23. Smith SM, Fox PT, Miller KL, Glahn DC, Fox PM, Mackay CE, et al. Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(31): 13040-5.
24. Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG, Goodwin GM, Frisoni GB, Smith SM, et al. Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE-ε4 allele. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(17): 7209-14.
25. Zuo X-N, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *Neuroimage*. 2010; 49(3): 2163-77.
26. Jubault T, Brambati SM, Degroot C, Kullmann B, Strafella AP, Lafontaine A-L, et al. Regional brain stem atrophy in idiopathic Parkinson's disease detected by anatomical MRI. *PloS one*. 2009; 4(12): e8247.
27. Goetz CG, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, Stebbins GT, Counsell C, et al. Movement disorder society task force report on the hoehn and yahr staging scale: status and recommendations the movement disorder society task force on rating scales for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2004; 19(9): 1020-8.
28. Hoehn MM, Melvin D Yahr. Parkinson: onset, progresión, and mortality. *Neurology*. 1967; 17: 427-42.
29. Helmich RC, Derikx LC, Bakker M, Scheeringa R, Bloem BR, Toni I. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cerebral Cortex*. 2009; 20(5): 1175-86.
30. Smith SM. Fast robust automated brain extraction. *Hum Brain Mapp*. 2002; 17(3): 143-55.
31. Rueckert D, Sonoda LI, Hayes C, Hill DL, Leach MO, Hawkes DJ. Nonrigid registration using free-form deformations: application to breast MR images. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 1999; 18(8): 712-21.
32. Abou Elseoud A, Littow H, Remes J, Starck T, Nikkinen J, Nissilä J, et al. Group-ICA model order highlights patterns of functional brain connectivity. *Front Syst Neurosci*. 2011; 5: 37. doi.org/10.3389/fnsys.2011.00037.
33. Beckmann CF, Smith SM. Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging. *IEEE Transactions on Medical Imaging*. 2004; 23(2): 137-52.
34. Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT, Smith SM. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2005; 360(1457): 1001-13.
35. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001; 14(3): 140-51.
36. Chang C, Glover GH. Effects of model-based physiological noise correction on default mode network anti-correlations and correlations. *Neuroimage*. 2009; 47(4): 1448-59.
37. Thomason ME, Dennis EL, Joshi AA, Joshi SH, Dinov ID, Chang C, et al. Resting-state fMRI can

- reliably map neural networks in children. *Neuroimage*. 2011; 55(1): 165-75.
38. Kiviniemi V, Starck T, Remes J, Long X, Nikkinen J, Haapea M, et al. Functional segmentation of the brain cortex using high model order group PICA. *Hum Brain Mapp*. 2009; 30(12): 3865-86.
39. Abou-Elseoud A, Starck T, Remes J, Nikkinen J, Tervonen O, Kiviniemi V. The effect of model order selection in group PICA. *Hum Brain Mapp*. 2010; 31(8): 1207-16.
40. Littow H, Abou Elseoud A, Haapea M, Isohanni M, Moilanen I, Mankinen K, et al. Age-related differences in functional nodes of the brain cortex—a high model order group ICA study. *Front Syst Neurosci*. 2010; 4: 32. doi: 10.3389/fnsys.2010.00032.
41. Veer IM, Beckmann C, Van Tol M-J, Ferrarini L, Milles J, Veltman D, et al. Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front Syst Neurosci*. 2010; 4: 41. doi: 10.3389/fnsys.2010.00041.
42. Smith DV, Utevsky AV, Bland AR, Clement N, Clithero JA, Harsch AE, et al. Characterizing individual differences in functional connectivity using dual-regression and seed-based approaches. *Neuroimage*. 2014; 95: 1-12.
43. Salimi-Khorshidi G, Douaud G, Beckmann CF, Glasser MF, Griffanti L, Smith SM. Automatic denoising of functional MRI data: combining independent component analysis and hierarchical fusion of classifiers. *Neuroimage*. 2014; 90: 449-68.
44. Griffanti L, Douaud G, Bijsterbosch J, Evangelisti S, Alfaro-Almagro F, Glasser MF, et al. Hand classification of fMRI ICA noise components. *Neuroimage*. 2017; 154: 188-205.
45. Peraza LR, Nesbitt D, Lawson RA, Duncan GW, Yarnall AJ, Khoo TK, et al. Intra-and inter-network functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*. 2017; 38(3): 1702-15.
46. Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, Turner JA, Ray KL, McKay DR, et al. Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci*. 2011; 23(12): 4022-37.
47. Baggio HC, Segura B, Sala-Llonch R, Marti MJ, Valldeoriola F, Compta Y, et al. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015; 36(1): 199-212.
48. Griffanti L, Rolinski M, Szewczyk-Krolikowski K, Menke RA, Filippini N, Zamboni G, et al. Challenges in the reproducibility of clinical studies with resting state fMRI: An example in early Parkinson's disease. *Neuroimage*. 2016; 124: 704-13.
49. Rolinski M, Griffanti L, Szewczyk-Krolikowski K, Menke RA, Wilcock GK, Filippini N, et al. Aberrant functional connectivity within the basal ganglia of patients with Parkinson's disease. *Neuroimage Clin*. 2015; 8: 126-32.
50. Yao N, Shek-Kwan Chang R, Cheung C, Pang S, Lau KK, Suckling J, et al. The default mode network is disrupted in Parkinson's disease with visual hallucinations. *Hum Brain Mapp*. 2014; 35(11): 5658-66.
51. Tahmasian M, Eickhoff SB, Giehl K, Schwartz F, Herz DM, Drzezga A, et al. Resting-state functional reorganization in Parkinson's disease: An activation likelihood estimation meta-analysis. *Cortex*. 2017; 92: 119-38.