

Beyin Entrensek Bağlantısallık Ağlarında Basit Duyusal Uyarılarla Oluşturulan Modülasyonun Kognitif Performansla İlişkisi

The Relationship of Modulation Generated in Brain Intrinsic Connectivity Networks by Simple Sensory Stimuli and Cognitive Performance

Selen GÜR ÖZMEN¹, Emre HARI^{2,3}, Elif KURT^{3,4}, Hakan GÜR VİT⁵, Tamer DEMİRALP^{2,3}

¹Bahçeşehir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

³İstanbul Üniversitesi, Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı, Nörogörüntüleme Birimi, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul Üniversitesi, Aziz Sancar Deneysel Tıp ve Araştırma Enstitüsü, Sinirbilim Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

⁵İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, basit duysal uyarıların Alzheimer hastalığı sürekliliğinde beyin entrensek bağlantısallık ağları üzerindeki modülasyonunun fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemiyle araştırılması amaçlanmıştır.

Yöntemler: Alzheimer hastalığı sürekliliğinde 88 olgunun fMRG ve nöropsikolojik değerlendirme verileri analiz edilmiştir. fMRG verileri, 21 Alzheimer hastalığı demansı (AHD), 34 hafif kognitif bozukluk (HKB) ve 33 subjektif kognitif bozukluk (SKB) olgusundan dinlenme durumunda ve 20 Hz frekansta titreşen ışık uyarı bloklarını içeren bir oturumda kaydedilmiştir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) verilerinin fonksiyonel bağlantısallık analizleri için CONN (fonksiyonel bağlantı araç kutusu) yazılım paketi kullanılmıştır. Fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde ROI sayısına göre Bonferroni düzeltmesi uygulanmış ve anlamlılık eşiği pFWE <0,0033 olarak belirlenmiştir.

Bulgular: Dinlenme durumu verilerinin analizi sonucunda, olağan duruma ait posterior singulat korteks tohumu ile temporal ve parietal alanlar arasında SKB ve HKB gruplarına kıyasla AHD'de bağlantısallık azalışı tespit edilmiştir. Dikkat çekerlik ağına ait bilateral anterior insula ve anterior

ingulat korteks tohumları ile temporal, frontal ve singulat korteksler arasında SKB ve HKB gruplarına kıyasla AHD'de fonksiyonel bağlantısallık azalışı saptanmıştır. Dinlenme durumu verisine ilişkin analizler sonucunda SKB ve HKB grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fonksiyonel bağlantısallık değişimi saptanmamıştır. Öte yandan, 20 Hz frekansta titreşen ışık uyarı ile kaydedilen fMRG verilerinin analizi sonucunda dinlenme durumu verisiyle yakalanamayan frontoparietal ağa ait sağ lateral prefrontal korteks tohumu ile prekuneus arasında SKB grubuna kıyasla HKB grubunda fonksiyonel bağlantısallık artışı tespit edilmiştir.

Sonuçlar: Frontoparietal ağ ile prekuneus arasındaki fonksiyonel bağlantısallık artışının hastalığın erken evrelerine ilişkin kompensatuvar mekanizma olduğunu düşündürmektedir. Ayrıca, dinlenme durumu verisine kıyasla basit duysal uyarılar kullanılarak gerçekleştirilen fMRG çekimlerinin hastalığın erken evrelerindeki kognitif düşüşe daha duyarlı olduğunu ve biyoişaretleyici potansiyeli taşıyabileceği düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, beyin entrensek bağlantısallık ağları, fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, hafif kognitif bozukluk, subjektif kognitif bozukluk

ABSTRACT

Introduction: This study aimed to investigate the modulation of simple sensory stimuli on brain intrinsic connectivity networks in the Alzheimer's disease continuum (ADC) using functional magnetic resonance imaging (fMRI).

Methods: fMRI and neuropsychological assessment data of 88 cases in ADC were analysed. fMRI data were recorded in a session including blocks of light stimuli flickering at 20 Hz frequency and in the resting state from 21 Alzheimer's disease dementia (ADD), 34 mild cognitive impairment (MCI) and 33 subjective cognitive impairment (SCI). CONN (functional connectivity toolbox) software was used for functional connectivity analyses of fMRI data. Bonferroni correction was applied according to the number of ROIs in functional connectivity analyses and the significance threshold was determined as pFWE <0.0033.

Results: As a result of the analysis of the resting state data, decreased connectivity was detected between the posterior cingulate cortex seed of the default mode network and the temporal and parietal areas in ADD compared to the SCI and MCI groups. Decreased functional connectivity was

detected between the anterior insula and anterior cingulate cortex seeds of the salience network and the temporal, frontal and cingulate cortices in ADD compared to the SCI and MCI groups. However, in the data of flickering light stimulation at a frequency of 20 Hz, increased functional connectivity was detected between the right lateral prefrontal cortex seed of the frontoparietal network, which could not be captured with the resting state data, and the precuneus in the MCI group compared to the SCI group.

Conclusions: The increase in connectivity between the frontoparietal network and precuneus may be a compensatory response in the early stages of the disease. In addition, it was thought that fMRI images performed using simple sensory stimuli were more sensitive to cognitive decline in the early stages of the disease compared to resting state data and could have biomarker potential.

Keywords: Alzheimer's disease, functional magnetic resonance imaging, intrinsic connectivity networks, mild cognitive impairment, subjective cognitive impairment

Cite this article as: Gür Özmen S, Hari E, Kurt E, Gürvit H, Demiralp T. The Relationship of Modulation Generated in Brain Intrinsic Connectivity Networks by Simple Sensory Stimuli and Cognitive Performance. Arch Neuropsychiatry 2026;63:192–200. doi: 10.29399/npa.29010

Öne Çıkan Noktalar

- Alzheimer sürekliliğinde fonksiyonel bağlantısallık incelenmiştir.
- Basit duyuşsal uyarılar hastalığın erken evreleri için bir biyoışaretleyici olabilir.
- Basit duyuşsal uyarılar kognitif gerilemeye daha duyarlıdır.

GİRİŞ

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) yöntemi beyin işlevsel yapısını anlamak için kritik bir yere sahip olan içsel bağlantısallık ağlarının (İBA) varlığını ortaya koymuştur. Özellikle dinlenme durumundaki fMRG çekimleriyle ortaya konan bu ağlar, bilişsel görevler dâhil olmak üzere çeşitli durumlardaki beyin dinamiklerini keşfetmek için önemlidir (1). Dinlenme durumu sırasındaki çekimler, fizyolojik farklılıklardan kaynaklanan içsel değişkenliğe rağmen beyindeki fonksiyonel bağlantısallığı araştırmak için standartlaştırılmış bir koşul sağlamaktadır (1). İçsel bağlantısallık ağları, duyuşsal-motor ve kognitif ağlar olarak kategorize edilebilir. Kognitif ağlar, başta olağan durumu ağı (ODA) ve dikkat çekerlik ağı (DÇA) gibi kognitif işlevlerde kritik rol oynayan İBA'ları içermektedir.

Alzheimer hastalığının (AH) gelişim süreci, subjektif bellek şikâyetlerinden subjektif kognitif bozukluk (SKB) ve hafif kognitif bozukluk (HKB) gibi daha şiddetli demans evrelerine doğru kademeli bir ilerlemeyi içermektedir. AH'deki bu ilerleme, İBA'lara odaklanan görüntüleme çalışmalarıyla erken tanının kritik rolünü vurgulamaktadır (2). Çalışmalar, AH'li bireylerde ODA'nın kendi içinde özellikle de posterior singulat korteks ve hipokampal bölgelerde azalmış bağlantısallık sergilediğini göstermiştir (3-5). ODA'daki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri amiloid plakların varlığıyla ve AH'nin altında yatan patolojik süreçler ile ilişkilendirilmiştir. Bu çerçevede, fMRG AH gelişim sürecinde beyin kortikal ve subkortikal bölgelerinde meydana gelen fonksiyonel yeniden organizasyon mekanizmalarına ışık tutma potansiyeline taşımaktadır (6).

Yakın tarihli çalışmalar, pasif veya basit aktif görev paradigmalarının dinlenme durumu fMRG kayıtlarına kıyasla kognitif işlevleri daha doğrudan değerlendirmeye olanak sağladığı ileri sürülmüştür (5,7,8). Ancak, karmaşık görevler içeren paradigmlar özellikle AH demansı (AHD) veya HKB gibi kognitif bozulmayla seyreden gruplar için sınırlılıklar içermektedir (9,10). Ancak, basit duyuşsal uyarılar (periyodik yanıp sönen ışık uyarımı) ile güçlü nöral yanıtlar ve İBA modülasyonu oluşturulabilir (10,11). Durağan hal görsel uyarılma potansiyelleri (steady-state visually evoked potentials, SSVEP) çalışmaları, belirli frekansta titreşen ışık uyarımının senkronize osilatuar aktiviteyi yönlendirebileceğini ve dolayısıyla nörodegeneratif hastalıklarda fonksiyonel bağlantısallık değişikliklerini araştırmak için umut verici bir yöntem sağladığını göstermiştir (7,12). Bu bağlamda, kognitif süreçlerde yer alan nöral salınım mekanizmalarını uyararak için en uygun frekanslardan birinin 20 Hz frekanstaki uyarım olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (13,14). Önceki çalışmalarda, frontoparietal ağ (FPA) ve ODA arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın 20 Hz ışık uyarımı ile arttığı gösterilmiştir (8,14). Bu çerçevede, ışık uyarım tekniğinin, AHD evresinden önceki evre olan HKB evresine karşı potansiyel duyarlılığa sahip olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bu frekansın, dikkat, çalışma belleği ve diğer üst düzey kognitif işlevlerle ilişkilendirilen gamma bandı aktivitesini tetiklediğini gösterilmiştir (15). Bu nedenle, AH spektrumunda, 20 Hz frekansta titreşen ışık uyarımı gibi kolay uygulanabilen basit duyuşsal uyarıların İBA'lar üzerindeki etkilerinin araştırılması mevcut bilgilerle katkı sağlayabilir ve hastalığın erken tanısı için yeni çıkarımlar sağlayabilir.

Bu araştırmanın temel amacı, 20 Hz frekansta titreşen ışık uyarımının İBA'lar üzerindeki etkilerini araştırmak ve nörodegeneratif hastalıkların, özellikle Alzheimer hastalığının erken evrede saptanmasındaki potansiyel rolünü değerlendirmektir. Bu araştırma, fonksiyonel bağlantısallıktaki değişiklikleri ve bunların kognitif ölçümlerle ilişkilerini analiz ederek tanılabilir duyarlılığı iyileştirmeyi amaçlamaktadır.

YÖNTEM

Katılımcılar

Bu çalışma, AH sürekliliğinde yer alan toplam 88 katılımcıyı içermekte olup, klinik ve MRG verileri 2015 ile 2017 yılları arasında toplanmıştır. Katılımcılar, klinik demans derecelendirme (KDD) ölçeği ve serbest ve ipuçlu seçici hatırlama testi (SİSHT) puanlarına göre gruplandırılmıştır (16-18). Alzheimer hastalığı demansı (AHD) grubu, NIA-AA klinik kriterlerini karşılamaktadır. Çalışmada katılımcılara HKB tanısı (SİSHT-toplam serbest hatırlama puanı ≤ 24 ve KDD skoru=0,5), Petersen ve çalışma ark. tarafından önerilen tanı kılavuzlarına dayanarak konuldu. Subjektif kognitif bozukluk (SİSHT-toplam serbest hatırlama puanı >24 ve KDD skoru=0) grubunda ise özel bellek şikâyetleri vardı (19-21). Çalışma, İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür (Etik Kurul Karar No: 2018/710). Hastaların bilişsel durumlarını ayrıntılı bir şekilde değerlendirmek amacıyla çeşitli nöropsikolojik testler uygulanmıştır. Kullanılan testler şunlardır: Addenbrooke Bilişsel Değerlendirme Bataryası, İleriye Sayı Menzili Testi, Stroop Testi, Hayvan Sayma Testi, Geri Sayı Menzili Testi, Çizgi Yönü Belirleme Testi, Benton Yüz Tanıma Testi ve Boston Adlandırma Testi.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) Kaydı

Manyetik rezonans görüntüleme verileri, İstanbul Üniversitesi Hulusi Behçet Yaşam Bilimleri Araştırma Laboratuvarı'nda Phillips Achieva 3 Tesla MRG cihazıyla 32 kanallı SENSE kafa bobini kullanılarak kaydedilmiştir. T1 ağırlıklı yüksek çözünürlüklü anatomik görüntülerin elde edilmesi için 3D Turbo Field Echo (TFE) sekansı uygulanmıştır. Görüntüler, aksiyel planda ve anterior ile posterior komissürleri birleştiren çizgiye hizalı elde edilmiştir. Görüntüleme parametreleri şu şekildedir: toplam çekim süresi 4 dakika 55 saniye, tekrarlama süresi (TR) 8,4 ms, eko süresi (TE) 3,9 ms, çevirme açısı 8°, 1 mm kalınlığında 180 aksiyel kesit (dilimler arası boşluk bulunmamaktadır), 1 mm³ izotropik vokselle boyutu, 180 mm görüntüleme alanı (FOV) ve 220 × 240 veri toplama matrisi. Fonksiyonel MRG verileri, T2*-ağırlıklı eko-planar görüntüleme (EPI) sekansı kullanılarak elde edilmiştir. Görüntüler, aksiyel planda ve anterior ile posterior komissürleri birleştiren çizgiye hizalı elde edilmiştir. Görüntüleme parametreleri şu şekildedir: TR=3000 ms, TE=30 ms, çevirme açısı 80°, 48 aksiyel kesit, 3,33 mm³ izotropik vokselle boyutu, 212 × 198,75 mm görüntüleme alanı (FOV) ve 64 × 59 veri toplama matrisi. Dinlenme durumu fonksiyonel MRG sırasında, katılımcılardan uyanık kalmaları, gözleri kapalı bir şekilde rahat bir pozisyonda uzanmaları ve herhangi bir spesifik düşünceye veya dışsal uyarana odaklanmamaları talep edilmiştir. Toplam 200 fonksiyonel volüm kaydedilmiştir ve toplam çekim 10 dakika sürmüştür.

Görev tabanlı fonksiyonel MRG sırasında, 20 Hz frekansında titreşen ışık uyarımı kullanılmıştır. Uyarımlar, MRG cihazının arka kısmında bulunan bir ekrana E-Prime yazılımı aracılığıyla tam ekran olarak yansıtılmıştır. Kullanılan 20 Hz uyarım frekansı, ekranın 60 Hz yenileme hızının tam bir bölüni olduğundan, uyarımlar istenilen frekansta güvenilir bir şekilde sunulmuştur. Uyarım dizisi, başlangıçta 15 TR süren uyarısız bir bazal periyot ile başlamıştır. Bunu takiben, her biri 15 TR süren üç görsel uyarım periyodu, eşit süreli uyarısız periyotlar (15 TR) ile dönüşümlü olarak uygulanmıştır. Uyarısız periyotlar boyunca, katılımcılardan gri bir arka plan üzerinde sunulan tespit noktasına odaklanmaları istenmiştir. Kayıt oturumu, sinyal stabilizasyonunun sağlanması amacıyla 10 'dummy'

volüm ile başlatılmış, ardından 105 fonksiyonel volüm kaydedilmiş ve toplam çekim 345 saniye sürmüştür.

Manyetik Rezonans Görüntüleme Verisi Ön İşleme

Veriler, SPM12 (Statistical Parametric Mapping, sürüm 12) ve CONN (fonksiyonel bağlantı yazılımı) sürüm 20.b kullanılarak ön işleme tabi tutulmuştur (22). İlk aşamada, fonksiyonel görüntüler baş hareketlerini telafi etmek amacıyla ilk hacme yeniden hizalanmıştır. Daha sonra, CONN'da yer alan Artifact Detection Tools (ART) modülü kullanılarak aykırı volümler tespit edilmiştir. Ardından, fonksiyonel ve yapısal veriler çakıştırılmıştır (coregistration). Yapısal görüntüler, gri madde, beyaz madde (BM) ve beyin omurilik sıvısı (BOS) olmak üzere üçe ayrılmış ve ardından Montreal Nöroloji Enstitüsü (MNI) standart uzayına normalize edilmiştir. Aynı dönüşüm matrisi, fonksiyonel verilere de uygulanmış, bu veriler mekânsal olarak normalize edilerek 2 mm³ izotropik voksellere yeniden örneklenmiştir. Son olarak, fonksiyonel verilere tam genişliği yarı maksimumda (FWHM) 8 mm olan izotropik bir Gauss çekirdeği uygulanarak mekânsal yumuşatma işlemi gerçekleştirilmiştir.

Fonksiyonel veriler, hareket ve fizyolojik etkilerden kaynaklanan gürültüyü azaltmak amacıyla CONN'da yer alan gürültü giderme metodu kullanılarak gürültüden arındırılmıştır. Bu metod, gürültüden arındırma sırasında karıştırıcı değişken olarak dâhil edilen BM ve BOS sinyallerinden gürültü bileşenlerinin tahmin edilmesini içermektedir. Ek olarak, yeniden hizalama adımı sırasında elde edilen altı hareket parametresi (üç translasyon ve üç rotasyon), bunların birinci dereceden türevleri ve ART prosedürüyle belirlenen aykırı volümler de karıştırıcı değişken olarak dâhil edilmiştir. Tarama oturumunun etkisi de karıştırıcı bir faktör olarak modellenmiştir. Son olarak, fonksiyonel verilere 0,01-0,1 Hz aralığında bir zamansal bant geçiren filtre uygulanmıştır.

Fonksiyonel Bağlantısallık Analizleri

Tohumdan voksele fonksiyonel bağlantısallık analizi, CONN yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Analiz için, CONN'da yer alan ağ atlasında tanımlı olağan durumu ağı (ODA), dikkat çekicilik ağı (DÇA) ve frontoparietal ağ (FPA) dâhilindeki tohum bölgeleri kullanılmıştır. Olağan durum ağı için belirlenen tohum bölgeleri, medial prefrontal korteks (MPFK), posterior singulat korteks (PSK) ve sağ ile sol lateral parietal (LP) korteksleri içermektedir. Frontoparietal ağ için kullanılan tohum bölgeleri, sağ ve sol lateral prefrontal korteksler (LPFK) ile posterior parietal korteksleri (PPK) kapsamaktadır. Dikkat çekicilik ağı için belirlenen tohum bölgeleri ise anterior singulat korteks (ASK), sağ ve sol anterior insular (Aİ), rostral prefrontal korteksler (RPFK) ve supramarginal girusları (SMG) içermektedir.

Analizlerde, ODA, DÇA ve FPA gibi üç temel ağ üzerine odaklanılmasının ana nedeni, bu ağların AH patolojisi ve bilişsel işlev bozukluğundaki kritik rollerinin olmasıdır. Olağan durum ağının AH'den etkilenen en erken ağlardan biri olması, DÇA'nın AH'de etkilendiği bilinen dikkat işlevleri ve davranışlar üzerindeki kritik rolü, ve FPA'nın çalışma belleği ile üst düzey bilişsel işlevlerdeki rolü, bu üç ağa odaklanılmasının başlıca nedenleri arasındadır (8,23,24).

Her katılımcı için, her bir tohum bölgesinin ortalama zaman serisi ile beyin diğer tüm voksellerinin zaman serileri arasındaki iki değişkenli korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Elde edilen korelasyon katsayıları, Fisher dönüşümü uygulanarak Z-skorlarına dönüştürülmüş ve bu değerler ikinci seviye analizlerde kullanılmıştır.

Üç grup arasındaki dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık farklılıklarını incelemek için F-testi uygulanmıştır. Voksel tabanlı fonksiyonel bağlantısallık sonuçlarına, ilk aşamada $p < 0,001$ (düzeltilmemiş) küme oluşturma eşiği uygulanmış, ardından FWE (ailevi hata -family-wise error) düzeltmeli $p < 0,05$ küme düzeyi eşiği uygulanmıştır. Bu sonuçlar,

çoklu karşılaştırmalar için Bonferroni düzeltmesine tabi tutulmuş ve tohum sayısına (15) göre alfa düzeyi 0,05/15 olarak hesaplanarak pFWE-corr $< 0,003$ anlamlılık eşiği belirlenmiştir. Anlamlı F-testi sonuçları veren tohumlar için post hoc iki örneklemlili t-testleri uygulanmıştır. Bu testler için de ilk aşamada $p < 0,001$ (düzeltilmemiş) küme oluşturma eşiği ve FWE düzeltmeli $p < 0,05$ küme düzeyi eşiği kullanılmıştır. Ek olarak, bu sonuçlar grup sayısına (3) göre Bonferroni düzeltmesine tabi tutulmuş ve alfa düzeyi 0,05/3 olarak hesaplanarak pFWE-corr $< 0,017$ anlamlılık eşiği belirlenmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel testler, IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21 (IBM, Armonk, New York, ABD) yazılımı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Shapiro-Wilk normallik testi, gruplar arasındaki nicel verilerin dağılımının normalliğini değerlendirmek için uygulanmıştır. Dağılıma bağlı olarak, bağımsız örneklem t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırmalar yapılmıştır. Öte yandan, üç grup arasındaki NPT puanlarını karşılaştırmak için tek yönlü ANOVA kullanılmıştır. Kategorik değişkenler için Pearson ki-kare testi uygulanmıştır. Son olarak, bellek puanları ile gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri gösteren bölgelerdeki bağlantısallık değerleri arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla Pearson korelasyon analizi uygulanmıştır. Korelasyon analizinde, ANOVA sonuçlarına göre anlamlı farklılıkların tespit edildiği anatomik bölgelerdeki fonksiyonel bağlantısallık değerleri kullanılmıştır. Analizlerde Bonferroni düzeltmesi uygulanmış olup, anlamlılık eşiği $p=0,0125$ (0,05/4=0,0125) olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Demografik ve Klinik Bulgular

Gruplar arasında demografik değişkenler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (Tablo 1). Klinik verilerin karşılaştırmaları ve gruplar arasındaki post hoc analizler ayrıntılı olarak Tablo 1 ve Tablo 2'de sunulmuştur.

Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Bulguları

Üç grup arasında gerçekleştirilen dinlenme durumu fonksiyonel bağlantısallık analizi sonucunda, dikkat çekicilik ağı - anterior singulat korteks (DÇA-ASK), dikkat çekicilik ağı - sol anterior insula (DÇA-sol Aİ), dikkat çekicilik ağı - sağ anterior insula (DÇA-sağ Aİ) ve olağan durumu ağı - posterior singulat korteks (ODA-PSK) bölgelerinin çeşitli beyin bölgeleri ile fonksiyonel bağlantısallığında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir. ODA-PSK ile fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren anatomik bölge, sağ orta temporal girusun temporo-okspital bölümü ($p=0,003084$), DÇA-ASK ile fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren anatomik bölgeler, sağ insular korteks, sağ santral operküler korteks ($p=0,000042$), DÇA-sol Aİ ile fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren anatomik bölgeler, anterior singulat girus, bilateral suplementer motor korteks ($p=0,000086$) ve DÇA-sağ Aİ ile fonksiyonel bağlantısallık değişimi gösteren anatomik bölgeler, anterior singulat girus, sağ suplementer motor korteks ($p=0,000083$) olarak belirlenmiştir. Gruplar arasındaki karşılaştırmalara ve post hoc analizlere ilişkin detaylı fonksiyonel bağlantısallık analizi sonuçları Tablo 3'te sunulmuştur.

20 Hz Işık Uyarımına İlişkin Fonksiyonel Bağlantısallık Analizi Bulguları

Üç grup arasında 20 Hz ışık uyarımı ile kaydedilen fMRG verileri üzerinde gerçekleştirilen fonksiyonel bağlantısallık analizi sonucunda, FPA - sağ LPFK ve prekuneus arasındaki fonksiyonel bağlantısallıkta istatistiksel olarak anlamlı bir değişim tespit edilmiştir ($p=0,000212$). Post hoc karşılaştırmalarda, FPA - sağ LPFK ve prekuneus arasındaki fonksiyonel bağlantısallık, SKB grubuna kıyasla HKB grubunda artış göstermiştir ($p=0,000030$). Öte yandan, fonksiyonel bağlantısallık, AHD grubunda HKB grubuna kıyasla azalmıştır ($p=0,002269$) (Tablo 4).

Tablo 1. Katılımcıların demografik ve klinik verileri

	Ortalama ve standart sapma			Test	P değeri
	AHD (SS) [n=21]	HKB (SS) [n=34]	SKB (SS) [n=33]		
Yaş	67,4 (9,9)	63,7 (7,1)	63,1 (8,01)	0,153*	-
Cinsiyet (K/E)	10/11	14/20	21/12	0,177 ^d	-
Eğitim	10,8 (4,6)	10,9 (4,9)	13,1 (4,7)	0,116*	-
SİSHT-toplam serbest hatırlama	8,1 (7,2) [21]	18,3 (4,3) [34]	30,8 (4,4) [33]	126,633*	<0,001
SİSHT-ipucu	0,3 (0,2) [21]	0,6 (0,1) [34]	0,8 (0,1) [33]	42,063*	<0,001
Stroop enterferans	96,9 (79,6) [13]	57,1 (24,4) [34]	47,8 (21,0) [33]	7,750'	<0,001
Hayvan sayma	11,3 (4,3) [18]	16,9 (5,7) [34]	19,6 (5,1) [33]	14,369*	<0,001
K-A-S	25,7 (14,7) [18]	31,7 (13,6) [34]	46,2 (16,5) [33]	12,919*	<0,001
Geri sayı menzili	3,0 (0,6) [18]	3,8 (0,9) [34]	4,5 (0,8) [33]	29,002'	<0,001
İleri sayı menzili	5,2 (1,07) [18]	5,5 (0,8) [34]	5,6 (1,0) [33]	2,265'	-
Çizgi yönü belirleme testi	16,4 (6,7) [13]	20,0 (6,0) [34]	20,9 (4,6) [33]	5,261'	-
Yüz tanıma testi	42,3 (4,0) [21]	45,6 (3,9) [34]	47,9 (3,7) [33]	12,858*	<0,001
Boston adlandırma testi	27,3 (2,7) [18]	28,8 (2,0) [25]	30,3 (0,6) [18]	15, 438'	<0,001
Addenbrooke - toplam	64 (13,5) [21]	80,5 (10,3) [34]	88,6 (6,6) [33]	38,555*	<0,001
Addenbrooke - MMDT	23,3 (3,7) [21]	27,9 (1,7) [34]	28,9 (1,3) [33]	37,315'	<0,001
Addenbrooke - dil	19 (4,5) [21]	21,8 (4,2) [34]	23,9 (2,2) [33]	15,824'	<0,001
Addenbrooke - görsel-mekansal	12,3 (2,7) [21]	14,6 (1,4) [34]	15,2 (1,4) [33]	21,603'	<0,001
Addenbrooke - dikkat	13,9 (2,1) [21]	17,2 (0,9) [34]	17,3 (1,2) [33]	36,735'	<0,001
Addenbrooke - bellek	10,4 (4,1) [21]	16,6 (4,7) [34]	20,1 (3,1) [33]	35,854*	<0,001
Addenbrooke - akıcılık	7,7 (3,2) [21]	10,0 (2,4) [34]	11,8 (2,0) [33]	23,703'	<0,001

AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif kognitif bozukluk; SKB: subjektif kognitif bozukluk; SİSHT: serbest ve ipuçlu seçici hatırlama testi; SS: standart sapma; * tek yönlü ANOVA; ' Kruskal-Wallis H testi; ^dki-kare; anlamlılık eşiği p<0,05 olarak belirlenmiştir.

Tablo 2. Gruplar arasındaki klinik değerlendirme skorlarına ilişkin post hoc karşılaştırma sonuçları

	Post hoc karşılaştırmalara ilişkin p değerleri		
	AHD ve SKB	AHD ve HKB	SKB ve HKB
SİSHT- toplam serbest hatırlama	<0,001	<0,001	<0,001
SİSHT- ipucu	<0,001	<0,001	<0,001
Stroop enterferans	0,020	0,368	0,352
Hayvan sayma	<0,001	0,002	0,112
K-A-S	<0,001	0,517	0,001
Geri sayı menzili	<0,001	0,004	0,029
İleri sayı menzili	-	-	-
Çizgi yönü belirleme testi	-	-	-
Yüz tanıma testi	<0,001	0,011	0,057
Boston adlandırma testi	<0,001	0,189	0,054
Addenbrooke - Toplam	<0,001	<0,001	0,004
Addenbrooke - MMDT	<0,001	<0,001	0,540
Addenbrooke - dil	<0,001	0,074	0,134
Addenbrooke - görsel-mekansal	<0,001	0,006	0,197
Addenbrooke - dikkat	<0,001	<0,001	1
Addenbrooke - bellek	<0,001	<0,001	0,002
Addenbrooke - akıcılık	<0,001	0,060	0,013

AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif kognitif bozukluk; SKB: subjektif kognitif bozukluk; MMDT: mini-mental durum testi; SİSHT: serbest ve ipuçlu seçici hatırlama testi; istatistiksel sonuçlara Bonferroni düzeltmesi uygulanarak anlamlılık eşiği p<0,05 olarak belirlenmiştir.

Fonksiyonel Bağlantısallık Değerleri ile Bellek Puanları Arasındaki Korelasyon Analizi Bulguları

Korelasyon analizi sonucunda, ODA ve DÇA tohumları ile bağlantısallık değişimi gösteren bölgelerin bellek puanları ile yüksek düzeyde korele olduğu belirlenmiştir. Korelasyon analizi bulguları şu şekildedir: DÇA-ASK ile sağ insular korteks ve sağ santral operküler korteks arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimi, SİSHT-toplam serbest hatırlama puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir (r=0,505, p <0,0001). ODA-

PSK ile sağ orta temporal girusun temporo-okspital bölümü arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimi, SİSHT-toplam serbest hatırlama puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir (r=0,318, p=0,003). DÇA-sol Aİ ile anterior singulat girus ve bilateral suplementer motor korteks arasındaki bağlantısallık, SİSHT-toplam serbest hatırlama puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir (r=0,547, p <0,0001). DÇA-sağ Aİ ile anterior singulat girus ve sağ suplementer motor korteks arasındaki bağlantısallık değişimi, SİSHT-toplam serbest hatırlama puanları ile pozitif korelasyon göstermiştir (r=0,580, p <0,0001).

Tablo 3. Gruplar arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri

İlgi bölgesi	Kontrast	MNI koordinat	Küme sayısı	Bölgeler	P _{FWE}
ODA - PSK	Grup farkları	+54, -48, -02	359	Sağ orta temporal girus-temporo-okspital kısım	0,003084
	AHD >HKB	+54, -48, -02	1549	Sağ orta temporal girus-temporo-okspital kısım, sağ supramarjinal girus-posterior kısım, sağ angular girus, sağ planum temporale, sağ inferior temporal girus-temporo-okspital kısım	<0,001
	AHD >SKB	+60, -56, -08	514	Sağ orta temporal girus-temporo-okspital kısım, sağ alt temporal girus-temporo-okspital kısım	0,002
DÇA-ASK	Grup farkları	+50, +06, -04	711	Sağ insular korteks, sağ santral operküler korteks	0,000042
	AHD >HKB	+46, -04, +10	1213	Sağ insular korteks, sağ santral operküler korteks, sağ frontal operküler korteks	<0,001
		+28, +16, -32	430	Sağ temporal kutup	0,007
	AHD <SKB	+50, +06, -04	1802	Sağ insular korteks, sağ santral operküler korteks, sağ putamen, sağ presantral girus, sağ frontal operküler korteks	<0,001
+46, -20, +12		812	Sol insular korteks, sol inferior frontal girus-pars operkularis	<0,001	
Sol DÇA-Ai	Grup farkları	+04, +06, +50	607	Anterior singulat girus, sağ suplamenter motor korteks, sol suplamenter motor korteks	0,000086
	AHD >HKB	+36, +12, +04	763	Sağ insular korteks	<0,001
		+12, +10, +40	430	Sağ parasingulat girus, anterior singulat girus	0,003
	AHD >SKB	+02, +06, +50	1769	Anterior singulat girus, sağ suplamenter motor korteks, sol suplamenter motor korteks, sağ superior frontal girus, sağ parasingulat girus	<0,001
		+04, +06, +48	348	Sağ frontal kutup	<0,001
Sağ DÇA-Ai	Grup farkları	+04, +06, +48	611	Anterior singulat girus, sağ suplamenter motor korteks	0,000083
	ADD >MCI	-02, +28, +20	469	Anterior singulat girus, sağ parasingulat girus	0,003
	AHD >SKB	+06, +08, +46	1632	Anterior singulat girus, sağ suplamenter motor korteks, sol suplamenter motor korteks, sağ parasingulat girus	<0,001

AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif kognitif bozukluk; SKB: subjektif kognitif bozukluk; FWE: ailevi hata düzeltmesi; MNI: Montreal Neurological Institute; ODA-PSK: olağan durum ağı-posterior singulat korteks; DÇA-ASK: dikkat çekerlik ağı-anterior singulat korteks; DÇA-Ai: dikkat çekerlik ağı-anterior insula; analiz sonuçlarına Bonferroni düzeltmesi uygulandı ve grup karşılaştırmalarında anlamlılık eşiği $p < 0,0033$, post hoc karşılaştırmalarda ise $p < 0,017$ olarak belirlendi; voksel boyutu 100'den küçük olan bölgeler raporlanmadı.

Tablo 4. 20 Hz ışık uyarımı fonksiyonel bağlantısallık sonuçları

İlgi bölgesi	Kontrast	MNI koordinat	Küme sayısı	Bölgeler	P _{FWE}
Sağ FP - LPFK	Grup farkları	+12, -46, +06	349	Prekuneus	0,000212
	AHD >HKB	+12, -46, +06	338	Prekuneus	0,002269
	HKB >SKB	+12, -56, +08	614	Prekuneus	0,000030

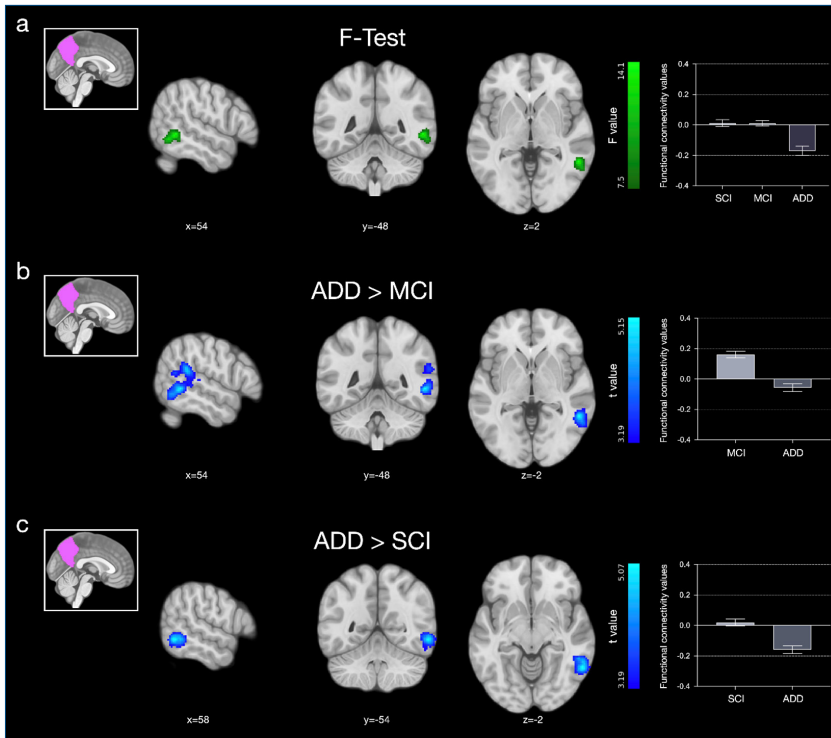
AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif kognitif bozukluk; SKB: subjektif kognitif bozukluk; FWE: ailevi hata düzeltmesi; MNI: Montreal Neurological Institute; FP-LPFC: frontoparietal ağ-lateral prefrontal korteks; analiz sonuçlarına Bonferroni düzeltmesi uygulandı ve grup karşılaştırmalarında anlamlılık eşiği $p < 0,0033$; post hoc karşılaştırmalarda ise $p < 0,017$ olarak belirlendi; voksel boyutu 100'den küçük olan bölgeler raporlanmadı.

TARTIŞMA

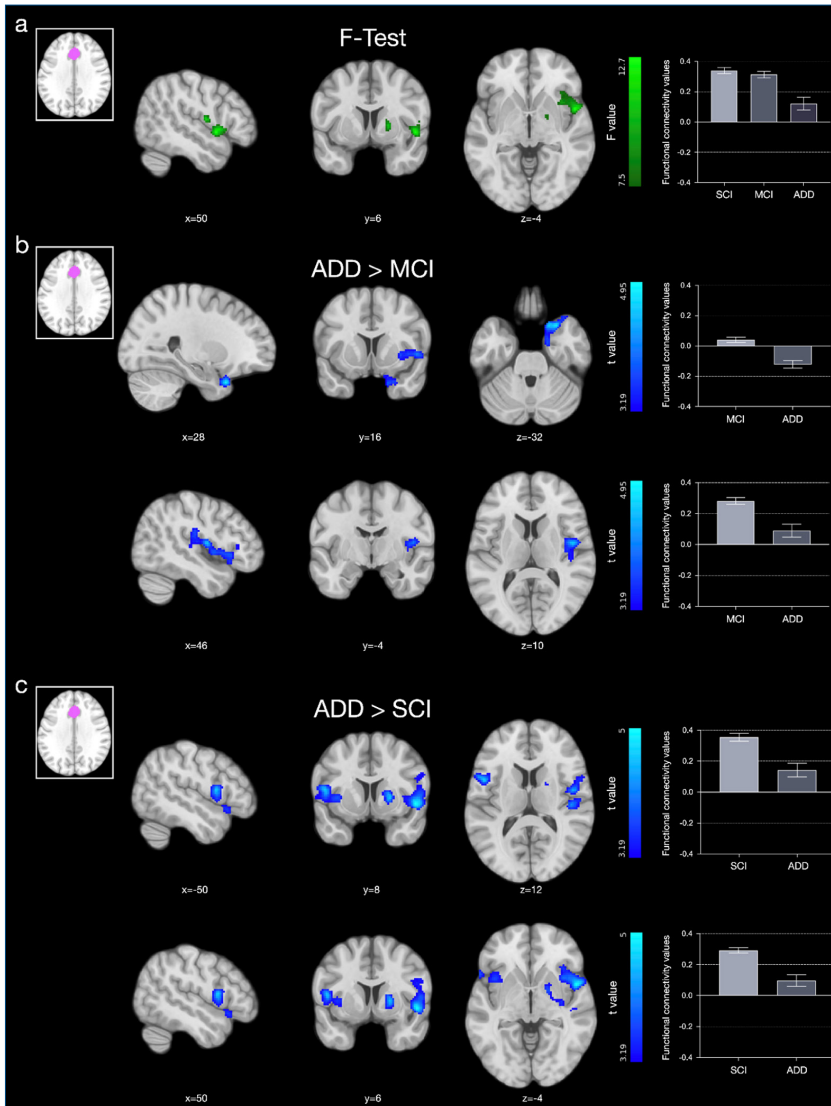
Fonksiyonel bağlantısallık, yapısal bağlantılardan bağımsız birbirinden uzak beyin bölgeleri arasındaki beyin aktivitesinin entegrasyonunu değerlendirebilir. Bu kapsamda, çalışmamızda gerçekleştirilen fonksiyonel bağlantısallık analizleri sonucunda, hastalık sürekliliği boyunca ODA ve DÇA'nın fonksiyonel bağlantısallığının azaldığı gösterilmiştir (Şekil 1-4). Ayrıca, bu fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleriyle bellek skorları arasındaki yüksek korelasyon, bu ağların bellek performansını üzerindeki kritik etkisini de desteklemektedir. Ancak, herhangi bir görev olmaksızın ve dinlenme durumu verilerinin analizi sonucunda tespit edilen bu iki ağ, SKB ve HKB grupları arasında ayırım yapma duyarlılığına sahip değildir. Öte yandan, 20 Hz ışık uyarımı ile gerçekleştirilen fMRG kayıtlarının analizi sonucunda, FPA'da hastalığın HKB evresinde fonksiyonel bağlantısallık artışı tespit edilmiş ve bu artış SKB ve HKB grupları arasında ayırım yapmayı başarmıştır (Şekil 5). Bu bağlamda, basit bir 20 Hz frekansta ışık uyarımı, hastalığın erken evrelerinin ayırımına ilişkin duyarlılığı artırmaktadır.

Alzheimer hastalığı sürekliliğinde, ODA içerisinde yer alan PSK fonksiyonel bağlantısallık değişiklikleri göstermektedir. Alzheimer hastalığı demansı grubunda, PSK ile sağ orta temporal girus-temporo-okspital kısım, sağ posterior supramarginal girus, sağ angular girus, sağ planum temporale

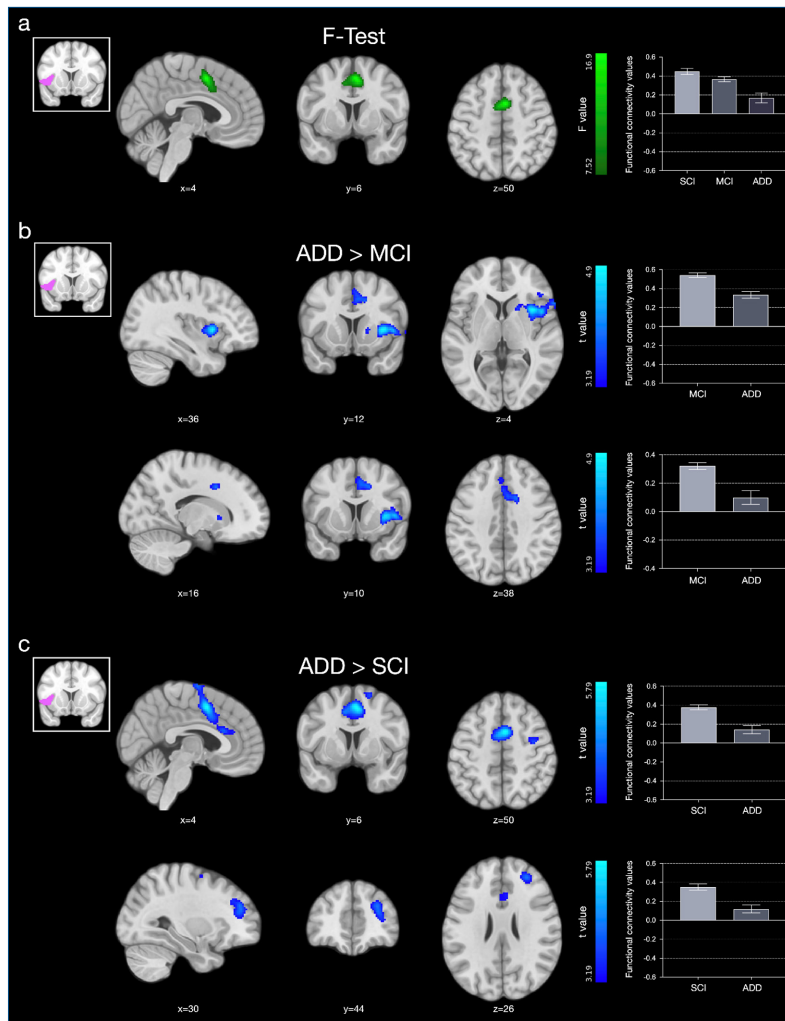
arasındaki fonksiyonel bağlantısallık HKB grubuna kıyasla azalmaktadır. Ayrıca, AHD grubunda SKB grubuna kıyasla PSK ile sağ orta temporal girus-temporo-okspital kısım ve sağ inferior temporal girus-temporo-okspital kısım arasındaki fonksiyonel bağlantısallık azalmaktadır. ODA, Alzheimer hastalığının patofizyolojisinde rol oynadığı bildirilen ilk ve en tutarlı dinlenme durumu ağdır (8). Öte yandan, ODA bütünlüğünün bozulmasının AH'deki klinik seyirin şiddeti ve ilerlemesiyle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (25). Posterior singulat korteks, ODA'nın en temel merkezlerinden birisi olarak kabul edilir (26). Posterior singulat korteks, beyinde daha yüksek metabolik aktiviteye sahip ve birçok beyin bölgesiyle yoğun yapısal ve işlevsel bağlantılara sahip bir anatomik bölgedir. Ek olarak, PSK'nin AH'de önemli ölçüde etkilendiği bilinen epizodik bellek, dikkat ve emosyon gibi kognitif işlevlerle ilişkilendirilmiştir (27). Bu çerçevede, AH sürekliliğinde PSK hipometabolizması, atrofi ve fonksiyonel bağlantısallık azalışı literatürde sıklıkla bildirilmiştir (27,28). Ek olarak, Berron ve ark., amiloid- β patolojisi pozitif HKB grubunda medial temporal lob ile posterior-medial bölgeler, özellikle de anterior hipokampus ve PSK arasındaki fonksiyonel bağlantısallığın azaldığını bildirmiştir (29). Bu bağlamda, PSK'nin fonksiyonel bağlantısallığının azaldığı anatomik bölgeler, yukarıda belirtilen kognitif fonksiyonlarda rol alan bölgelerle uyumludur.



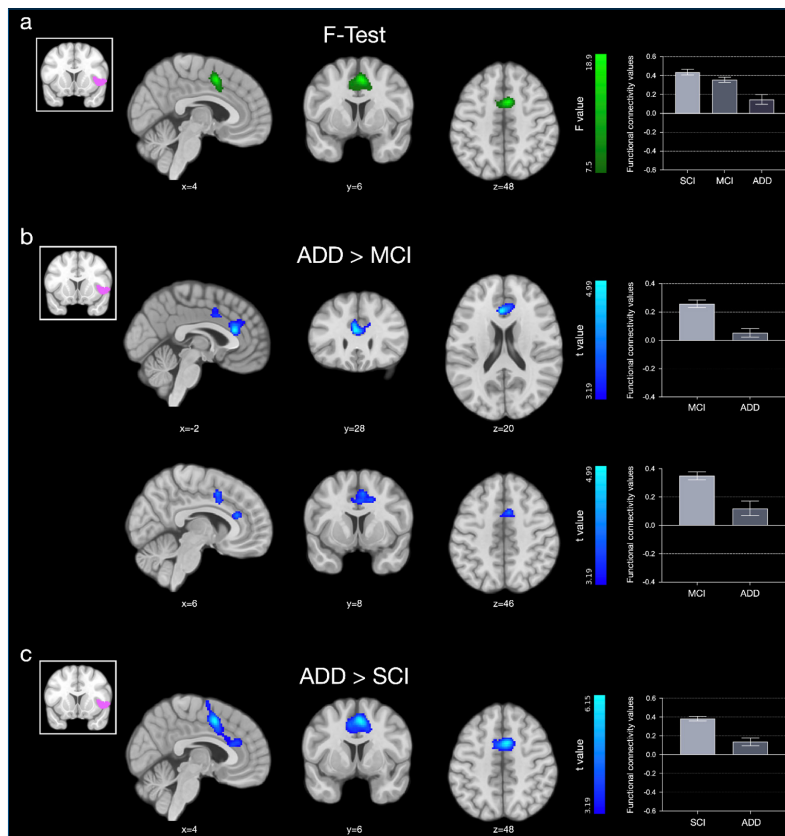
Şekil 1. Olağan durum ağı (ODA) - posterior singulat korteks fonksiyonel bağlantısalık değişiklikleri. Gruplar arası ODA fonksiyonel bağlantısalık değişimleri (a). Alzheimer hastalığı demansı ve hafif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (b). Alzheimer hastalığı demansı ve Sübjektif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (c). (AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif bilişsel bozukluk; SKB: sübjektif bilişsel bozukluk.)



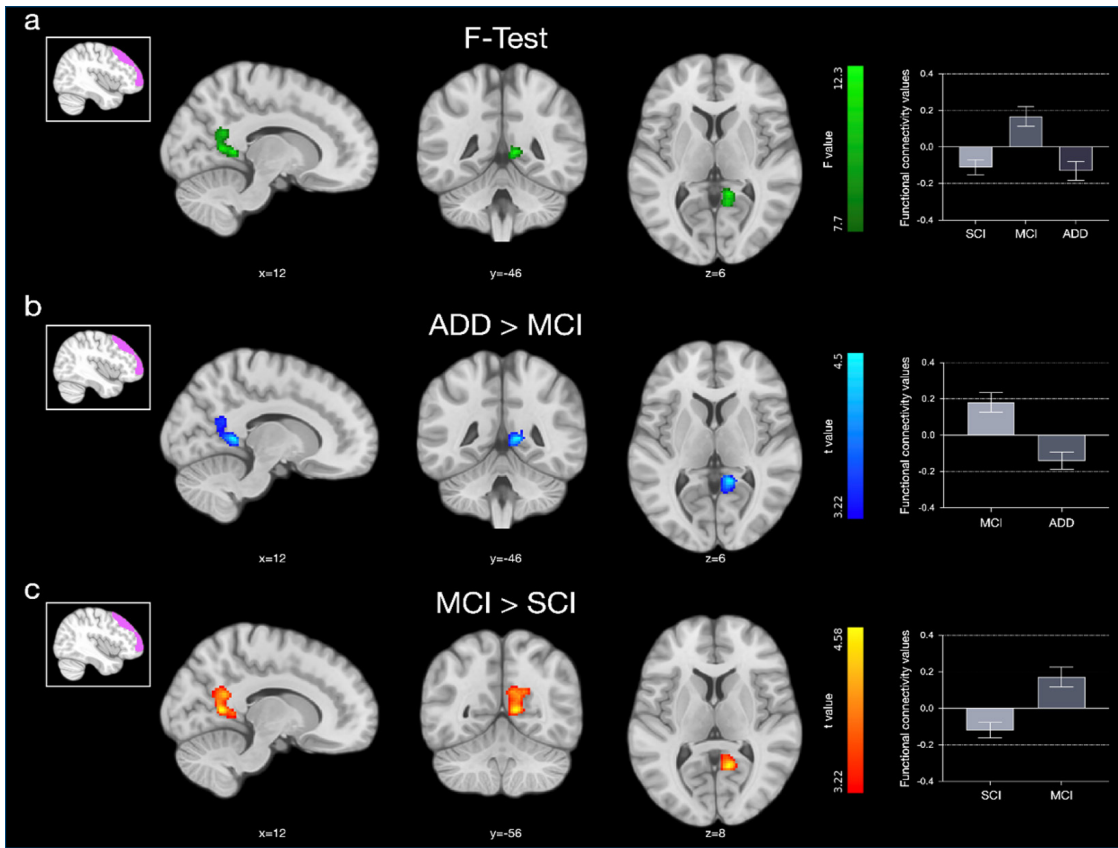
Şekil 2. Dikkat çekerlik ağı (DÇA) - anterior singulat korteks fonksiyonel bağlantısalık değişiklikleri. Gruplar arası DÇA fonksiyonel bağlantısalık değişimleri (a). Alzheimer hastalığı demansı ve hafif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (b). Alzheimer hastalığı demansı ve Sübjektif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (c). (AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif bilişsel bozukluk; SKB: sübjektif bilişsel bozukluk.)



Şekil 3. Sol dikkat çekerlik ağı (DÇA) - anterior insula fonksiyonel bağlantısalık değişiklikleri. Gruplar arası DÇA fonksiyonel bağlantısalık değişimleri (a). Alzheimer hastalığı demansı ve hafif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (b). Alzheimer hastalığı demansı ve subjektif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (c). (AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif bilişsel bozukluk; SKB: subjektif bilişsel bozukluk.)



Şekil 4. Sağ dikkat çekerlik ağı (DÇA) - anterior insula fonksiyonel bağlantısalık değişiklikleri. Gruplar arası DÇA fonksiyonel bağlantısalık değişimleri (a). Alzheimer hastalığı demansı ve hafif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (b). Alzheimer hastalığı demansı ve subjektif bilişsel bozukluk grupları arasındaki fonksiyonel bağlantısalık değişimlerini gösteren post hoc karşılaştırmalar (c). (AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif bilişsel bozukluk; SKB: subjektif bilişsel bozukluk.)



Şekil 5. Sağ frontoparietal ağ (FPA) – sağ lateral prefrontal korteksin fonksiyonel bağlantısallık değişimleri. 20 Hz uyarımı altında gruplar arasındaki FPA fonksiyonel bağlantısallık değişimleri (a). Alzheimer hastalığı demansı ve hafif bilişsel bozukluk grupları arasındaki post hoc karşılaştırmalar (b). Hafif bilişsel bozukluk ve subjektif bilişsel bozukluk grupları arasındaki post hoc karşılaştırmalar (c). (AHD: Alzheimer hastalığı demansı; HKB: hafif bilişsel bozukluk; SKB: subjektif bilişsel bozukluk.)

Çalışmada, Alzheimer hastalığının sürekliliğinde, DÇA'nın temel merkezlerinden olan ASK ve anterior insula tohumlarının yaygın kortikal bölgelerle, özellikle de frontal, temporal ve singulat kortekslerle olan fonksiyonel bağlantısallığında anlamlı azalış olduğu saptanmıştır. Ancak analizler sonucunda SKB ve HKB grupları arasında fonksiyonel bağlantısallık değişikliği saptanmamıştır. ACC, literatürde yanıt seçimi, sürdürülebilir dikkat, karar verme, sosyal etkileşimler ve empati ile ilişkilendirilmiştir (9,30). Jeong ve ark., ASK kalınlığındaki azalışın amnestik HKB'nin psikotik semptomlar içeren AHD'ye dönüşümünün bir göstergesi olabileceğini bildirmişlerdir (31). Bu bağlamda Alzheimer seyriinde davranış bozukluklarının görülme olasılığı oldukça yüksektir ve apati demansın en sık görülen nöropsikiyatrik belirtilerinden biri olarak değerlendirilebilir (32). Ek olarak, apati AHD'de kötü prognozla ilişkilendirilmiştir (33). Nörogörüntüleme çalışmaları, fronto-striatal ve limbik bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantısallık disfonksiyonu sonucu apatinin ortaya çıktığını vurgulamaktadır (33). Çalışmamızda, AHD'de ASK'nin yukarıda belirtilen anatomik bölgelerle fonksiyonel bağlantısallığının HKB ve SKB'ye kıyasla azalması, demansa ilerleyen olgularda klinik apati gelişimini açıklayabilir. Çalışmada apatinin değerlendirilmesi için seçilen özgül ölçeklerin eksikliği çalışmanın sınırlılıkları arasında sayılabilir. Ancak çalışmada frontal lob fonksiyonlarının değerlendirilmesinde SKB'den AHD'ye stroop interferans süresinin artması ve hayvan sayma ve K-A-S puanlarının azalması yönetici işlevlerdeki işlev bozukluğunu ve bunun da fonksiyonel bağlantısallığa olan yansımalarını desteklemektedir.

20 Hz frekansta ışık uyarımına ilişkin fMRG veri analizi sonucunda, FPA'ya ait LPPK ile prekuneus arasında fonksiyonel bağlantısallık değişikliği saptanmıştır. Bu anatomik bölgeler arasındaki fonksiyonel bağlantısallık değişimleri hastalığın HKB evresinde artış gösterirken AHD evresinde azalış göstermektedir. Gözlemlenen bu artışın, hastalık sürecinde ortaya

çıkan nörodejenerasyona karşı kompensatuvar bir artış olabileceği düşünülmüştür. Lateral prefrontal korteksler, kortikal ve subkortikal yapılarla olan zengin anatomik bağlantıları sayesinde üst düzey davranış kontrolünde hayati bir rol oynamaktadır. Bu beyin bölgesinin rol oynadığı yönetici işlevler, bütünlük bir şekilde hedef odaklı davranış üretmek için birlikte çalışan etkileşimli süreçler olarak kavramsallaştırılabilir (34). Prekuneus, ODA'nın bir parçası olarak tanımlanmış olmasına rağmen, yapılan çalışmalarda prekuneusun dinlenme durumunda ODA ile, görev sırasında ise FPA ile yüksek korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (35). Bu bağlamda bulgularımız prekuneusun her iki ağ ile de etkileşim içinde olduğu görüşünü desteklemektedir.

Duyusal fonksiyonel beyin ağları, sabit durum paradigmalarda periyodik uyarım kullanılarak araştırılabilir. Elektrofizyolojik tekniklerin kullanıldığı çalışmalar, periyodik uyarımla ortaya çıkarılan SSVEP'in yüksek sinyal-gürültü oranına ve tutarlı bir spektruma sahip olduğunu göstermiştir. Bu SSVEP yanıtları, 4 ile 75 Hz arasında değişen frekanslara sahip görsel uyarımlar tarafından tetiklenebilir (11,12). Mevcut çalışmada 20 Hz frekansına sahip ışık uyarımı kullanılmıştır. Araştırma bulgularına göre, SSVEP'ler serebral korteksin parietal, temporal, frontal ve prefrontal loblar gibi alanları kapsayan farklı bölgelerinde ortaya çıkmaktadır (7,10). Ayrıca, uyarıcıların fiziksel özellikleri bu bölgeleri ilgilendiren fonksiyonel ağları da etkileyebilir (7). Durağan hal görsel uyarılma potansiyelleri (SSVEP) yanıtlarının genliği, fazı ve topografik dağılımı, uyarımların frekanslarına bağlıdır; bu da farklı frekansların işlevsel olarak farklı beyin ağlarını harekete geçirebileceğini düşündürmektedir. Sağ LPPK ile prekuneus arasındaki bağlantısallık değişimlerinin dinlenme durumundaki fonksiyonel bağlantısallık analizlerinde tespit edilmediği görülmektedir. Bu bulgunun 20 Hz frekansta ışık uyarımı ile tespiti fMRG bulgusu olarak önemli gözükmemekte olup, gelecekte benzer klinik

çalışmalar için biyoışaretleyici olarak kullanılma potansiyeli ortaya koymaktadır.

Çalışmamız titizlikle tasarlanmış olsa da birkaç sınırlılık içermektedir. Birincisi, hastalığın doğası gereği demans grubumuzun ortalama yaşı diğer iki gruptan daha yüksektir ve ortalama eğitim düzeyi diğer iki gruptan daha düşüktür. İkinci sınırlılık ise grup sayılarının eşit olmaması olarak değerlendirilebilir. Bu sınırlılıklara çözüm olarak çalışmamızda konservatif istatistiksel düzeltmeler uygulanmış ve bulguların güvenilirliğinin artırılması hedeflenmiştir.

Sonuç olarak, çalışmamız demansla ilişkili fonksiyonel bağlantısallık değişimlerine ilişkin değerli bilgiler sunmaktadır. Olağan durum ağı ve DÇA'daki fonksiyonel bağlantısallık örüntülerindeki değişimlerin AH spektrumunda bellek, dikkat ve yönetici işlevlerdeki performansla ilişkili olduğu desteklemektedir. Ayrıca, 20 Hz frekansta titreşen ışık uyarımı kullanarak dinlenme durumunda tespit edilemeyen hastalığın erken evreleri arasında bir fark tespit edilmiştir. Bu bulgu, hastalığın erken teşhisi için basit duyuşal uyarıların önemini vurgulamaktadır.

Teşekkür: Burak Acar, Elif Yıldırım and Ezgi Soncu Büyükişcan'a katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Çalışma, İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmış ve Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yürütülmüştür (Etik Kurul Karar No: 2018/710).

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya katılan tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- SGO, TD, EH, HG; Tasarım- SGO, TD, EH, HG; Denetleme- SGO, TD, HG; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- SGO, EH, EK; Analiz ve/veya Yorum- SGO, TD, HG, EH; Literatür Taraması- SGO, TD; Yazıyı Yazan- SGO, TD, EH, EK, HG; Eleştirel İnceleme- HG, TD.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir

KAYNAKLAR

- Wang L, Zang Y, He Y, Liang M, Zhang X, Tian L, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI. *Neuroimage*. 2006;31:496-504. [Crossref]
- Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron*. 2010;65:550-562. [Crossref]
- Rokicki J, Li L, Imabayashi E, Kaneko J, Hisatsune T, Matsuda H. Daily carnosine and anserine supplementation alters verbal episodic memory and resting state network connectivity in healthy elderly adults. *Front Aging Neurosci*. 2015;7:219. [Crossref]
- Hari E, Kurt E, Ulasoglu-Yildiz C, Bayram A, Bilgic B, Demiralp T, et al. Morphometric analysis of medial temporal lobe subregions in Alzheimer's disease using high-resolution MRI. *Brain Struct Funct*. 2023;228:1885-1899. [Crossref]
- Hari E, Kizilates-Evin G, Kurt E, Bayram A, Ulasoglu-Yildiz C, Gurvit H, et al. Functional and structural connectivity in the Papez circuit in different stages of Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol*. 2023;153:33-45. h [Crossref]
- Brier MR, Thomas JB, Snyder AZ, Benzinger TL, Zhang D, Raichle ME, et al. Loss of intranetwork and internetwork resting state functional connections with Alzheimer's disease progression. *J Neurosci*. 2012;32:8890-8899. [Crossref]
- Srinivasan R, Fornari E, Knyazeva MG, Meuli R, Maeder P. fMRI responses in medial frontal cortex that depend on the temporal frequency of visual input. *Exp Brain Res*. 2007;180:677-691. [Crossref]
- Badhwar A, Tam A, Dansereau C, Orban P, Hoffstaedter F, Bellec P. Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2017;8:73-85. [Crossref]
- Etkin A, Egner T, Kalisch R. Emotional processing in anterior cingulate and medial prefrontal cortex. *Trends Cogn Sci*. 2011;15:85-93. [Crossref]
- Vialatte F-B, Maurice M, Dauwels J, Cichocki A. Steady-state visually evoked potentials: focus on essential paradigms and future perspectives. *Prog Neurobiol*. 2010;90:418-438. [Crossref]
- Wu C-H, Chang H-C, Lee P-L, Li K-S, Sie J-J, Sun C-W, et al. Frequency recognition in an SSVEP-based brain computer interface using empirical mode decomposition and refined generalized zero-crossing. *J Neurosci Methods*. 2011;196:170-181. [Crossref]
- Zhang Y, Xu P, Huang Y, Cheng K, Yao D. SSVEP response is related to functional brain network topology entrained by the flickering stimulus. *PLoS One*. 2013;8:e72654. [Crossref]
- Buschman TJ, Miller EK. Top-down versus bottom-up control of attention in the prefrontal and posterior parietal cortices. *Science* (1979). 2007;315:1860-1862. [Crossref]
- Herrmann CS, Strüber D, Helfrich RF, Engel AK. EEG oscillations: from correlation to causality. *Int J Psychophysiol*. 2016;103:12-21. [Crossref]
- Buzsáki G, Wang X-J. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu Rev Neurosci*. 2012;35:203-225. [Crossref]
- Buschke H. Cued recall in amnesia. *J Clin Neuropsychol*. 1984;6:433-440. [Crossref]
- Morris JC. The clinical dementia rating (CDR): Current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43:2412-2412-a. [Crossref]
- Ivnik RJ, Smith GE, Lucas JA, Tangalos EG, Kokmen E, Petersen RC. Free and cued selective reminding test: MOANS norms. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1997;19:676-691. [Crossref]
- Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med*. 2004;256:183-194. [Crossref]
- Grober E, Sanders AE, Hall C, Lipton RB. Free and cued selective reminding identifies very mild dementia in primary care. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2010;24:284-290. [Crossref]
- McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CRJ, Kawas CH, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:263-269. [Crossref]
- Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2:125-141. [Crossref]
- 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;101:4637-4642. [Crossref]
- Seeley WW, Crawford RK, Zhou J, Miller BL, Greicius MD. Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron*. 2009;62:42-52. [Crossref]
- Zhang H-Y, Wang S-J, Liu B, Ma Z-L, Yang M, Zhang Z-J, et al. Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology*. 2010;256:598-606. [Crossref]
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:676-682. [Crossref]
- Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain*. 2014;137:12-32. [Crossref]
- Lee P-L, Chou K-H, Chung C-P, Lai T-H, Zhou JH, Wang P-N, et al. Posterior cingulate cortex network predicts Alzheimer's disease progression. *Front Aging Neurosci*. 2020;12:608667. [Crossref]
- Berron D, van Westen D, Ossenkoppele R, Strandberg O, Hansson O. Medial temporal lobe connectivity and its associations with cognition in early Alzheimer's disease. *Brain*. 2020;143:1233-1248. [Crossref]
- Fan J, Hof PR, Guise KG, Fossella JA, Posner MI. The functional integration of the anterior cingulate cortex during conflict processing. *Cereb Cortex*. 2008;18:796-805. [Crossref]
- Jeong H-J, Lee Y-M, Park J-M, Lee B-D, Moon E, Suh H, et al. Reduced thickness of the anterior cingulate cortex as a predictor of amnesic-mild cognitive impairment conversion to Alzheimer's Disease with psychosis. *J Alzheimers Dis*. 2021;84:1709-1717. [Crossref]
- Marin RS. Apathy: concept, syndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 1996;1:304-314. [Crossref]
- Azocar I, Rapaport P, Burton A, Meisel G, Orgeta V. Risk factors for apathy in Alzheimer's disease: a systematic review of longitudinal evidence. *Ageing Res Rev*. 2022;79:101672. [Crossref]
- Tanji J, Hoshi E. Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev*. 2008;88:37-57. [Crossref]
- Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J Neurosci*. 2014;34:932-940. [Crossref]