

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAFİF KOĞNİTİF YIKIM OLAN HASTALARDA**  
**FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME**  
**BULGULARININ ARAŞTIRILMASI**

**KEREM KEMİK**  
ORCID: 0000-0002-0710-1707

**SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI**  
**Temel Sinirbilimler Doktora Programı**

**DOKTORA TEZİ**  
İZMİR  
EYLÜL 2023  
**TEZ KODU: DEU: HSI.PHD-2013970191**

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HAFİF KOGNİTİF YIKIM OLAN HASTALARDA FONKSİYONEL  
MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ  
ARAŞTIRILMASI**

**KEREM KEMİK**  
**ORCID: 0000-0002-0710-1707**

**SİNİRBİLİMLER ANABİLİM DALI**  
**Temel Sinirbilimler Doktora Programı**  
**DOKTORA TEZİ**

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Emel Ada  
ORCID: 0000-0002-0463-0945

Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Proje No: 2014 / 154  
(Bu araştırma Bilimsel Araştırma Projeleri Şube Müdürlüğü tarafından 99.3456.23 sayı ile desteklenmiştir)

**İZMİR**  
**EYLÜL 2023**

**T.C.**  
**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜNE**  
**ETİK BEYANI**

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlayıp sunduğum

**“Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması”** başlıklı Doktora tezim içinde elde ettiğim verileri, bilgileri, belgeleri akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, tezimde yararlandığımı eserlere bilimsel kurallara uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi tezimin özgün olduğunu, tezimin çalışma ve yazımında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

İmza

Öğrencinin Adı Soyadı

Tarih

## İÇİNDEKİLER

|                                                                             |      |
|-----------------------------------------------------------------------------|------|
| İÇİNDEKİLER.....                                                            | vi   |
| TABLO DİZİNİ.....                                                           | viii |
| ŞEKİL DİZİNİ.....                                                           | ix   |
| KISALTMALAR.....                                                            | x    |
| ÖZET.....                                                                   | 12   |
| ABSTRACT.....                                                               | 13   |
| <b>1. GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>                                                |      |
| 1.1. Problemin Tanımı ve Önemi.....                                         | 14   |
| 1.2. Araştırmanın Amacı.....                                                | 15   |
| 1.3. Araştırmanın Hipotezleri.....                                          | 15   |
| <b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>                                               |      |
| 2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG).....                  | 16   |
| 2.1.1. MRG’ de Temel Fizik Prensipleri.....                                 | 16   |
| 2.1.2. fMRG’nin Fizik Prensipleri.....                                      | 17   |
| 2.1.3. Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) nedir? Nasıl işlenir?.....       | 18   |
| 2.1.4. fMRG Analiz Yöntemleri.....                                          | 19   |
| 2.1.4.1. Ön İşleme (Preprocessing).....                                     | 19   |
| 2.1.4.2. Tohum-Voksel (Seed to Voxel).....                                  | 20   |
| 2.1.4.3. İlgi Alanı (Region of Interest- ROI) analizleri.....               | 20   |
| 2.1.4.4. Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Cluster Analysis- ICA) ..... | 21   |
| 2.1.4.4.1. Dice Coefficiency .....                                          | 22   |
| 2.1.4.4.2. Bağlantısallık Analiz Yöntemleri .....                           | 23   |
| 2.2. Hafif Kognitif Bozukluk.....                                           | 23   |
| 2.2.1. Tanımı ve Tanı Ölçütleri.....                                        | 23   |

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| 2.2.2. Alzheimer Hastalığına Bağlı Hafif Kognitif Bozukluk Etiyolojisi..... | 25 |
| 2.2.3. Hafif Kognitif Bozukluk Biyobelirteçler.....                         | 25 |
| 2.2.4. HKY’de Nörogörüntüleme.....                                          | 25 |
| <b>3. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>                                              |    |
| 3.1. Araştırmanın tipi.....                                                 | 27 |
| 3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı.....                                       | 27 |
| 3.3. Araştırmanın evreni ve örnekleme.....                                  | 27 |
| 3.4. Çalışma materyali.....                                                 | 27 |
| 3.5. Araştırma değişkenleri.....                                            | 28 |
| 3.6. Veri toplama araçları.....                                             | 28 |
| 3.6.1. Görüntüleme.....                                                     | 28 |
| 3.6.2. Kullanılan Testler.....                                              | 29 |
| 3.6.2.1. Mini Mental Durum Testi.....                                       | 29 |
| 3.6.2.2. Klinik Demans Evrelemesi.....                                      | 29 |
| 3.6.2.3. Geriyatrik Depresyon Ölçeği.....                                   | 30 |
| 3.6.2.4. Kelime Türetme Testi.....                                          | 30 |
| 3.6.2.5 Görsel Oddball Testi.....                                           | 30 |
| 3.7. Araştırma planı.....                                                   | 31 |
| 3.8. Verilerin değerlendirilmesi.....                                       | 31 |
| 3.9. Araştırma sınırlılıkları.....                                          | 31 |
| 3.10. Etik Kurul Onayı.....                                                 | 32 |
| <b>4. BULGULAR.....</b>                                                     |    |
| 4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri.....                   | 33 |
| 4.2. fMRG Bulguları.....                                                    | 33 |
| 4.2.1. Tohum-Voksel Analizleri.....                                         | 33 |
| 4.2.1.1. Dinlenme Hali Tohum-Voksel Analizleri.....                         | 33 |

|                                                                        |           |
|------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.2.1.2. Kelime Türetme Testi Tohum-Voksel Analizleri.....             | 33        |
| 4.2.1.3. Görsel Oddball Testi Tohum-Voksel Analizleri.....             | 36        |
| 4.2.2. ROI-ROI Analizleri.....                                         | 38        |
| 4.2.2.1. Dinlenim Hali ROI-ROI Analizleri.....                         | 38        |
| 4.2.2.2. Kelime Türetme Testi ROI-ROI Analizleri.....                  | 39        |
| 4.2.2.3. Görsel Oddball Testi ROI-ROI Analizleri.....                  | 42        |
| 4.2.3. Bağımsız Bileşen Analizleri.....                                | 43        |
| 4.2.3.1. Dinlenim Hali Bağımsız Bileşen Analizleri.....                | 44        |
| 4.2.3.2. Kelime Testi Bağımsız Bileşen Analizleri.....                 | 47        |
| 4.2.3.3. Görsel Oddball Testi Bağımsız Bileşen Analizleri.....         | 50        |
| 4.2.4. Dinamik Bağımsız Bileşen Analizleri.....                        | 52        |
| 4.2.4.1. Dinlenim Hali Dinamik Bağımsız Bileşen Analizleri.....        | 52        |
| 4.2.4.2. Kelime Türetme Testi Dinamik Bağımsız Bileşen Analizleri..... | 52        |
| 4.2.4.3. Görsel Oddball Testi Dinamik Bağımsız Bileşen Analizleri..... | 54        |
| <b>5. TARTIŞMA.....</b>                                                | <b>57</b> |
| <b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>                                       | <b>61</b> |
| <b>7. KAYNAKLAR.....</b>                                               | <b>62</b> |
| <b>8. EKLER.....</b>                                                   | <b>65</b> |

## TABLÖLAR DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1</b> Grupların Demografik Analizi.....                                                       | 33 |
| <b>Tablo 2</b> Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı Tohum-Voksel Analizi Verileri.....               | 34 |
| <b>Tablo 3</b> Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı Voksel-ROI Eşleşmeleri.....                      | 34 |
| <b>Tablo 4</b> Kelime Türetme Testi Sensorimotor Ağ Tohum-Voksel Analiz Verileri.....                  | 35 |
| <b>Tablo 5</b> Kelime Türetme Testi Sensorimotor Ağ Tohum-Voksel Analizi ROI Eşleşmeleri.....          | 35 |
| <b>Tablo 6</b> Görsel Oddball Testi Default Mode Ağ Tohum-Voksel Analizi Verileri.....                 | 36 |
| <b>Tablo 7</b> Görsel Oddball Testi Default Mode Ağ Tohum-Voksel Analizi ROI Eşleşmeleri.....          | 37 |
| <b>Tablo 8</b> Dinlenim Hali Saliency Ağı ROI-ROI Analizi İstatistiksel Bulguları.....                 | 38 |
| <b>Tablo 9</b> Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı ROI-ROI Analizi İstatistiksel Bulguları.....     | 40 |
| <b>Tablo 10</b> Görsel Oddball Testi Saliency Ağı ROI-ROI analizi İstatistiksel Bulguları.....         | 42 |
| <b>Tablo 11</b> Dinlenim Hali 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri.....                            | 45 |
| <b>Tablo 12</b> Dinlenim Hali 5 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Eşleşmeleri.....                             | 45 |
| <b>Tablo 13</b> Dinlenim Hali 36 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri.....                           | 46 |
| <b>Tablo 14</b> Dinlenim Hali 36 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Eşleşmeleri.....                            | 47 |
| <b>Tablo 15</b> Kelime Türetme Testi 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri.....                     | 48 |
| <b>Tablo 16</b> Kelime Türetme Testi 5 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Eşleşmeleri.....                      | 48 |
| <b>Tablo 17</b> Kelime Türetme Testi 33 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri.....                    | 49 |
| <b>Tablo 18</b> Kelime Türetme Testi 33 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi ROI Eşleşmeleri.....             | 50 |
| <b>Tablo 19</b> Görsel Oddball Testi 20 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri.....                    | 51 |
| <b>Tablo 20</b> Görsel Oddball Testi 20 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Eşleşmeleri.....                     | 51 |
| <b>Tablo 21</b> Kelime Türetme Testi Saliency Ağı Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi İstatistikleri..... | 53 |
| <b>Tablo 22</b> Görsel Oddball Testi Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi İstatistikleri.....              | 55 |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

### Sayfa No

|                                                                                                                 |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1 fMRG Temel Prensibi BOLD yanıtının fizyolojik mekanizması.....                                          | 18 |
| Şekil 2 ICA Analizi İstatistiksel Aşamaları .....                                                               | 22 |
| Şekil 3 Uygulanan testlerde alınan aktif dinamiklerin deney tasarımı.....                                       | 24 |
| Şekil 4 Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı Tohum-Voksel Analizi.....                                        | 35 |
| Şekil 5 Kelime Türetme Testi Sensorimotor Ağ Tohum-Voksel Analizi.....                                          | 36 |
| Şekil 6 Görsel Oddball Testi Default Mode Ağ Tohum-Voksel Analizi.....                                          | 37 |
| Şekil 7 Dinlenim Hali Saliency ROI-ROI Analizleri.....                                                          | 39 |
| Şekil 8 Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı ROI-ROI Analizi.....                                             | 41 |
| Şekil 9 Görsel Oddball Testi Saliency Ağı ROI-ROI Analizi.....                                                  | 43 |
| Şekil 10 “Dice Coefficient” Yöntemine Göre Hangi BB’nin Hangi Ağda Belirleyici Olduğunun Değerlendirilmesi..... | 44 |
| Şekil 11 Dinlenim Hali 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi.....                                                     | 46 |
| Şekil 12 Dinlenim Hali 36 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi.....                                                    | 47 |
| Şekil 13 Kelime Türetme Testi 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi.....                                              | 49 |
| Şekil 14 Kelime Türetme Testi 33 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Analizi.....                                         | 50 |
| Şekil 15 Görsel Oddball Testi 20 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Analizi.....                                         | 52 |
| Şekil 16 Kelime Türetme Testi Saliency Ağı Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi.....                                | 54 |
| Şekil 17 Görsel Oddball Testi Dinamik Bağımsız Bileşen Analizleri.....                                          | 56 |

## KISALTMALAR

**AH:** Alzheimer Hastalığı

**BOS:** Beyin Omurilik Sıvısı

**BOLD:** Blood Oxygen Level Dependent (Kan-Oksijen Bağlı Seviyesi)

**Deoksi-Hb:** Deoksihemoglobulin

**DMN:** Default Mode Network (Olağan Durum Ağı-ODA)

**fMRG:** Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

**FDG:** F-18 Floro Deoksi Glukoz

**FOV:** Field of View (Görüntülenme Alanı)

**GRE:** Gradient Eko Sekansı

**Hb:** Hemoglobinin

**HKY:** Hafif Kognitif Yıkım

**IC:** Independent Component (Bağımsız Bileşen) (BB)

**IFG:** Inferior Frontal Girus

**MRG:** Manyetik Rezonans Görüntüleme

**MTL:** Medial Temporal Lob

**NEX:** Number of Excitations (Uyarılma Sayısı)

**NIAAA:** The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association

**PET:** Pozitron Emisyon Tomografi

**RFOV:** Rectangular Field of View

**ROI:** Region of Interest (ilgilenilen alan)

**rs-fMRG:** Dinlenim Hali Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

**SPM:** Statistical Parameter Mapping

**TE:** Echo Time    **TR:** Repetition Time

## TEŞEKKÜR

Bugüne kadar yanımdan desteğini ve inancını hiç eksik etmeyen, benimle çabalayan çok değerli hocam Prof. Dr. Emel Ada'ya,

Disiplini ve azmi ile örnek olan, her zaman kaliteyi ve doğru bilgiyi önemseyen ve akademik olarak her zaman yol göstermeyi görev bilen hocam Prof. Dr. Görsev Yener'e,

Nöroloji ve Radyoloji Anabilim dalında benimle emek veren ve her adımda yardımcı olan, bir dost olarak karşılayan teknik ve hizmet çalışma arkadaşlarıma,

Alanda her zaman beni motive eden, takdir eden ve bana inanan arkadaşlarıma,

Sadece dersler ile değil her zaman yol göstermeye çalışan, bana inandığını ifade eden Prof. Dr. Şermin Genç'e,

Bu bilgileri edinmemde bana yardımcı olan tüm hocalarıma,

Araştırmanın temel taşlarından olan emeği esirgemeyen tüm araştırma gönüllülerine,

Canımı dişime kattığımda bana destek olan, hiçbir zaman desteğini ve gücünü esirgemeyen, olaylara bakış açısı ile beni yeni ufuklara taşıyan, onun sevgisi ve hoşgörüsü ile her zaman kendimi huzurlu hissettiğim, ne olursa olsun yolculuğumun iyi ve kötü her anında yanımda olacağını bildiğim canım eşim Cansu Aykaç'a,

Biricik ailemin sevimli üyeleri, aradaki muziplikleri, bazen istekleri ile dikkatimi dağıtıp beni sıkıştırdığım yerden çıkaran Maya ve Paşa'ma,

Sonsuz teşekkür ederim.

# HAFİF KOGNİTİF YIKIM OLAN HASTALARDA FONKSİYONEL MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ ARAŞTIRILMASI

## DOKTORA TEZİ

Kerem Kemik

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Sinirbilimler Anabilim Dalı

### ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada hafif kognitif yıkım (HKY) olan bireylerle sağlıklı kontrollere, görsel oddball ve kelime türetme paradigmaları kullanılarak ve dinlenme halinde fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile hafif kognitif bozuklukla ilişkili işlevsel değişikliklerin değerlendirilmesi, bunun sonucunda tanı ve tedaviye katkılarının araştırılması hedeflenmektedir.

**Yöntem:** Katılımcıların klinik değerlendirmeleri ve tanı süreçleri tamamlandıktan sonra HKY ve sağlıklı olarak iki gruba ayrılan katılımcılara sırasıyla dinlenme hali ve kelime türetme ve görsel oddball paradigmaları ile fMRG incelemeleri yapıldı. Elde edilen veriler etkilenen sinir ağları ve işlevsel aktivite değişikliklerini saptamak için SPM tabanlı CONN toolbox kullanılarak analiz edildi.

**Bulgular:** Dinlenme halinde olağan durum ağı (Default Mode Network-DMN)'nda anlamlı aktivite azalması HKY grubunda gözlenmiştir. Kelime türetme görevi sırasında prekuneus, singulate girus, interkalkarine korteks, suprakalkarine korteks gibi kelime tanıma ve asosiyasyon alanlarında, görsel oddball görevi sırasında ise frontal alanların, sol interkalkarine korteksin ve sol kuneal korteks gibi kompleks işlevler ve görsel süreçleri kontrol eden yapılarda HKY grubunda istatistiksel olarak anlamlı aktivite azalması gözlemlenmiştir.

**Sonuç:** fMRG ve konnektivite analizleri HKY tanısında ve mekanizmaların anlaşılmasında yararlı olabilir ve görev tabanlı fMRG analizleri dinlenme haline göre daha fazla tanımlayıcıdır.

**Anahtar Sözcükler:** fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, fMRG, hafif kognitif yıkım, dinlenme hali fMRG, task fMRG, konnektivite, sinir ağları

**Tezin Sayfa adedi:**

**Danışman:** Prof. Dr. Emel Ada

**INVESTIGATION OF FUNCTIONAL MAGNETIC RESONANCE IMAGING  
FINDINGS IN PATIENTS WITH MILD COGNITIVE IMPAIRMENT**

**DOCTORAL THESIS**

**Kerem Kemik**

**DOKUZ EYLUL UNIVERSITY HEALTH SCIENCES INSTITUTE**

**Department of Neurosciences**

**ABSTRACT**

**Objective:** In this study, it is aimed to evaluate functional neural network changes associated with mild cognitive impairment (MCI), using resting state and visual oddball and word generation paradigms using functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI).

**Method:** After the clinical evaluations and diagnostic processes of the participants were completed, the participants who were divided into two groups as MCI (20) and healthy controls (17) were examined with the resting state fMRI, word generation task and visual oddball task fMRI respectively. All data analyzed with SPM based CONN toolbox to found affected neural networks and functional activity changes in MCA.

**Results:** It has found statistically significant decreasing activity in DMN in MCI group. During the word generation task, decreased activity was found in the precuneus, singulate gyrus, intercalcarine cortex and supracalcarine cortex, which is responsible for word recognition and frontal areas, also decreased activity found in structures control visual and complex functions such as frontal areas, left intercalcarine cortex and left cuneal cortex during visual oddball task. Generally less functional activity was found in the MCI group.

**Conclusion:** fMRI and connectivity analyze could be useful in the diagnosis and understanding of MCI. Task based fMRI is more descriptive than resting state fMRI.

**Keywords:** functional magnetic resonance imaging, fMRI, Mild Cognitive Impairment, resting state fMRI, task fMRI, connectivite, neural networks

**Page Number:**

**Adviser:**

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

## 1.1. Problemin Tanımı ve Önemi

Demans, yaşlı nüfusun arttığı toplumlarda artış gösteren bir mental hastalıktır. Alzheimer hastalığı (AH), demansın en yaygın nedeni olup tüm demans vakalarının %50-70'ini oluşturur ve 65 yaş üzeri kişilerde %3-11, 85 yaş üzerinde ise %20-47 prevalansa sahiptir [1]. AH'nin erken başlangıçlı formları otozomal dominant genetik geçişe sahip olup vakaların sadece %3-5'ini oluşturur. Kesin tanı için progresif demans belirtileri gösteren hastalarda biyopsi veya otopsi yoluyla Alzheimer hastalığına özgü patolojik bulguların saptanması gerekmektedir [2].

AH'nin patofizyolojisi ve ilerlemesi hakkındaki bilgiler, klinik ve nöropatolojik çalışmalar sayesinde artmıştır. Bu hastalık, beyinde progresif olarak anormal birikimlerle karakterize olan  $\beta$ -amiloid ve Tau gibi proteinlerin neden olduğu sinaptik disfonksiyon, nöronal ve aksonal hasarla ortaya çıkar. Protein metabolik bozuklukları, oksidasyon, inflamasyon ve apoptoz gibi çeşitli sekonder hücre ölüm mekanizmalarına yol açar. Nörobiyolojik değişiklikler, klinik semptomların ortaya çıkmasından yıllar önce başlar [3, 4].

AH'nin kesin tanısı, yaşayan kişilerde mümkün olmadığından, olası AH olarak adlandırılır. Kesin tanı için beyin biyopsisi veya otopsi ile doku örneklemesi gerekmektedir. AH'de nörofibriller yumaklar ve senil plaklar gibi patolojik bulgular normalden daha sık görülür [5, 6].

Hafif kognitif yıkım (HKY) ise demans gelişimi öncesi bir geçiş dönemidir. Hafif kognitif yıkım, bellek gibi bir veya birden fazla bilişsel alanın anlamlı bir bozulması veya yaş ve eğitim düzeyine göre beklenenden daha fazla bilişsel yetenek kaybı olarak tanımlanır. Ancak bu kayıp, günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde değildir. Hafif kognitif yıkım vakalarının yarısından fazlasında 5 yıl içinde demans geliştiği bildirilmiştir [7].

Hafif kognitif yıkım, bilişsel fonksiyonlarda anlamlı bir bozulma öyküsünün alınmasıyla tanınır. Bu öykü, hastanın yakınları, arkadaşları veya iş arkadaşları gibi kişilerden alınmalıdır. Hafif kognitif yıkım, pre-Alzheimer hastalığına veya daha genel olarak pre-demans durumuna işaret edebilir. Hafif kognitif yıkımın Alzheimer hastalığına dönüşüm oranı yılda %12-15'tir [8].

Hafif kognitif yıkım vakalarında yapılan manyetik rezonans görüntüleme (MRG) çalışmaları, medial temporal lob (MTL) ve posterior singulat girus volumunde azalma olduğunu göstermiştir [9-11]. Ancak şu ana kadar yapılan çok sayıda fMRG çalışmasında, HKY için dinlenme hali veya görev tabanlı bir fMRG verisi elde edilememiştir. Hafif kognitif yıkımın geçiş dönemi olması ve semptomların kişiden kişiye değişkenlik göstermesi, AH'de dinlenme hali analizlerinde kullanılan olağan durum ağındaki aktivite artışının HKY'de belirlenememesine yol

açmıştır [12]. Ayrıca, F-18 floro-deoksi-glikoz pozitron emisyon tomografisi (F18 FDG PET) çalışmaları, AH'de etkilenen bölgelerde (özellikle posterior singulat girus ve parietal loblar) serebral glikoz metabolizma hızında azalma olduğunu göstermiştir [13].

Yeni tedavilerin geliştirilmesiyle AH'ye geçiş riski altındaki bireylerin belirlenmesi önemlidir. Son zamanlarda, HKY hastalarında AH gelişimi için duyarlı belirteçler bulmak amacıyla birçok araştırma yapılmaktadır. Fonksiyonel beyin görüntüleme çalışmaları, AH hastalarında yapısal değişiklikler görünmese de hafif patolojik fonksiyonel değişikliklerin olduğunu göstermektedir ( kaynak?) .

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme, nöral aktivasyon sonucu oluşan fiziksel ve hemodinamik olaylara dayanan bir görüntüleme yöntemidir. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme beyin tümörleri, multipl skleroz, inme, epilepsi gibi nörolojik hastalıklarda motor, dil, görme, bellek gibi kortikal görev alanlarının haritalanmasında ve psikiyatride, ilaç çalışmalarında kullanılmaktadır [14, 15].

Hafıza paradigmalarıyla yapılan fMRG çalışmaları, sağlıklı bireylerde özellikle HKY ve AH'ye göre hipokampusun yeni bilgilere daha duyarlı olduğunu göstermiştir [4]. Diğer bir çalışmada ise AH'da hafızanın yanı sıra dil ve görsel uzamsal fonksiyonların da etkilendiği bulunmuştur [15].

Dinlenme hali veya görev tabanlı fMRG çalışmaları, AH'nin patofizyolojisini ve fonksiyonel değişikliklerini anlamak için potansiyel bir yaklaşım sağlayabilir. Bu nedenle, AH'ye geçiş için yüksek risk altındaki bireylerin saptanması ve HKY mekanizmalarının anlaşılması için fMRG çalışmalarının yapılması yararlı olacaktır.

## ***1.2. Araştırmanın Amacı***

Bu çalışmada hafif kognitif yıkımı (HKY) olan bireylerle sağlıklı kontrollere, Ayrı ayrı Görsel (Oddball) ve kelime türetme paradigmaları kullanılarak ve dinlenme halinde fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) ile hafif kognitif bozuklukla ilişkili işlevsel değişikliklerin değerlendirilmesi, bunun sonucunda tanı ve tedaviye katkılarının araştırılması hedeflenmektedir.

## ***1.3. Araştırmanın Hipotezleri***

H0: HKY ile sağlık olan bireyler arasında fMRG dinlenme hali ve görev tabanlı analizlerinde anlamlı bir farklılık yoktur.

H1: HKY olan olgularda olan değişiklikler belirli bir görev ile incelendiğinde dinlenim haline kıyasla daha ayırt edici sonuçlar vermektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG)

#### 2.1.1. MRG' de Temel Fizik Prensipleri

Manyetik Rezonans Görüntüleme manyetik alan ve radyofrekans dalgaları kullanarak sabit bir manyetik alandaki nesnenin incelenmesi esasına dayanır. Kullanılan manyetik dalgaların geri dönüşündeki farklılıklar hesaplanarak temas ettiği yüzeylerin görüntüye dönüştürülmesi sağlanır. MRG'nin yumuşak doku görüntüleme gücünün yüksek olması nedeniyle birçok organ ve doku görüntülenmesinde primer olarak tercih edilmektedir [16].

Atomların kendi eksenleri etrafında yaptıkları hareketin (spin) oluşturduğu manyetik alanın dışarıdan yönlendirilmesi sonucu oluşan değişikliklerin izlenerek oluşturulan MR sinyali; daha sonra alınan bütün sinyaller birleştirilerek bir görüntü formatına dönüştürülür. Dipol atomların spin hareketleri proton ve nötronların birbirlerini nütürleştirdikleri için manyetizasyon oluşturamazlar. Bir atomun doğal manyetizasyon oluşturabilmesi için tek sayıda proton ya da nötron içermesi gerekmektedir. Bu sebeple MRG'de Hidrojen atomu ya da diğer bir adıyla protonlar kullanılmaktadır[16].

Protonların salınım frekansları manyetik alan şiddeti ile orantılıdır. Bu kural Larmor Formülü ile gösterilir. Eęer bir protonun radyo frekans dalgası ile spin hareketi yapmasını istiyorsak bu dalga proton ile aynı frekansta olmalıdır.

LARMOR FORMÜLÜ:  $\omega = \gamma \times \beta$

$\omega$ : Frekans (Mhz)

$\gamma$ : gyromagnetic oran (Hertz/gauss)

$\beta$ : Dış manyetik alan gücü (1T = 10000 gauss)

1.5 Tesla olan bir MR cihazında H atomları Larmor Frekansına göre 63,8 Mhz frekansta spin hareketi yaparlar. Biz bu serbest dönme hareketini değiştirmek için H atomlarına radyofrekans (RF) dalgası göndeririz. Gönderilen enerji ile H atomları  $\beta_0$  hizasında rezonans bir hareket başlatır ve spin eksenleri değişir.  $\beta_0$  ile aynı ekseninde hareket eden H atomlarının oluşturduğu manyetik alan  $M_0$  olarak adlandırılır[16, 17].

Verilen RF dalgası sonlandığında H atomları eski formuna dönme eğilimi gösterir. Bu harekete Relaksasyon denilmektedir. H atomları bu sırada aldıkları rezonans enerjisini geri verir. Ortaya çıkan bu enerji miktarı ve konumu belirli bir MR sinyali oluşturulur. Elde edilen MR sinyali 3 boyutlu evrende bir voksel olarak kaydedilir.

İki tür relaksasyon vardır:

T1 relaksasyon: RF sonlandırıldığında dokularda oluşan longitudinal relaksasyonun tüm dokunun %63'üne tekabül ettiği süreye T1 relaksasyon süresi denilir. Bu süre hesaplanarak dokular arasındaki T1 farkları ifade edilir.

T2 relaksasyon: RF sonlandırıldığında dokuda transvers relaksasyon gerçekleşir. Bu durum transvers manyetizasyonun yok olmasıdır. T2; T1 den daha hızlı ve manyetik güçten bağımsız oluşur ve yine dokunun %63'ünün manyetizasyonunun kaybolduğu süreye T2 relaksasyon süresi denilir[14, 17].

Bu tabloda elde edilecek veriler bütün vücuttan aynı anda alınacağı için karışıklık yaratacaktır. Bu sebeple MR cihazında bazı ek özellikler ile sadece seçili alanda sinyal takibi yapılması ile görüntü elde edilebilmektedir. Bu amaçla Koil (sarmal) adı verilen antenler kullanılır. Koiller var olan manyetik akım değişikliğinde ortaya çıkan elektriksel değişikliği algılayan antenlerdir. Bu sayede MR sinyali elde edilir [17].

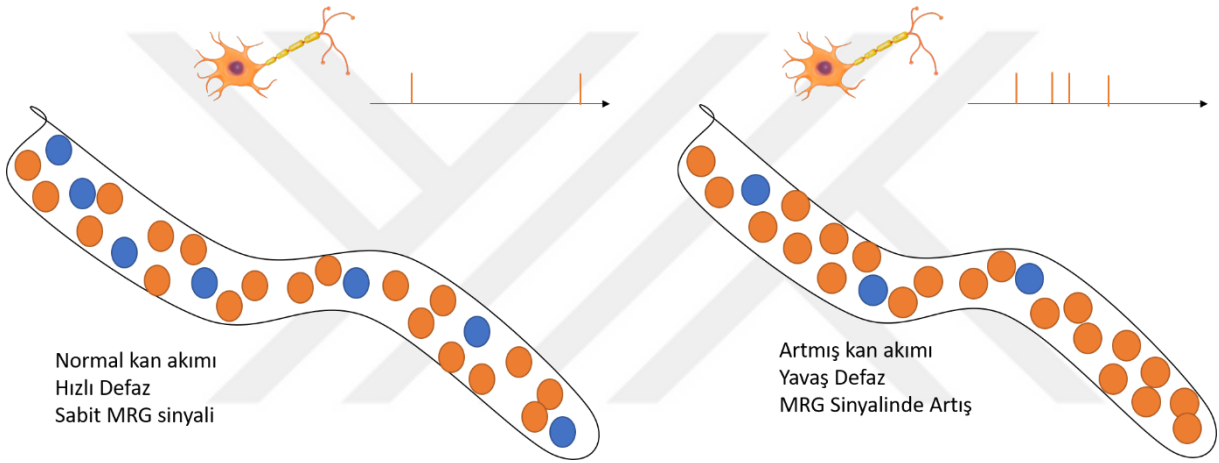
Yine de elde edilen sinyalin konumunu belirlemek zordur. Bu sebeple gradiyentler kullanılır. Gradientler MR sinyalinde küçük manyetik farklılıklar oluşturarak sinyalin konumunu ayırt etmemizi sağlarlar. Gradientlerin sinyallerinin okunduğu uzaysal boşluğa da K-alanı adı verilir. K-alanından alınan verilerin fourier transformasyonu ile MR görüntüsü elde edilir[18].

### **2.1.2. fMRG'nin Fizik Prensipleri**

Geliştirilen Turbo Spin Eko (TSE), Gradient Eko (GRE) gibi yöntemler MRG süresini oldukça kısaltmış, hatta anatomik izleme sağlayan MR'ın elde edilen hemodinamik yanıtların takibine olanak sağlamıştır. Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme temel olarak bu kısa sürede elde edilen deoksihemoglobulin ve oksihemoglobulin sinyal değişimlerinin takibi ile dokuda oluşan nöral yanıtın takibi ilkesini temel almaktadır. Fonksiyonel MRG, bu değişiklikleri hem uzaysal (spatial) hem de zamansal (temporal) olarak takip eder. Her yeni tekniğin geliştirilmesindeki süreçleri takip eden fMRG; ilk önce sağlıklı bireylerde ağrı, görsel- uzamsal duyular, görme, işitme testleri gibi sistemlerin analizi için incelenmiş, sonrasında ise inme, epilepsi, multiple skleroz, AH gibi hastalıkların ayırıcı tanısında ve dominant hemisfer ayırt edilmesinde kullanılır olmuştur[19].

Temel olarak bu teknik oksihemoglobulin'in diamanyetik, deoksihemoglobulin'in paramanyetik (protonların T2 relaksasyon süresini kısaltmaktadır) olması prensibine dayanmaktadır. Sinyal olarak gözlemlenebilen bu fark kan oksijen düzeyine bağımlı (Blood Oxygen Level Dependent- BOLD) sinyal olarak isimlendirilmektedir. Deoksihemoglobulinin aktive olan alanlardaki kapiller ve venöz aktivasyona bağlı olarak göreceli düşüşü, oksihemoglobulinin artışı sebebiyle MR sinyalinde artış gözlemlenmektedir. Bu sinyal Eko Planar Görüntüleme (EPI) ve Gradient Eko (GE) gibi hızlı T2 teknikleri ile elde edilmektedir [20].

GE EPI elimizdeki en hızlı T2 sekanslarından biridir. Bu teknikte tek bir RF pulsu ile K-uzayın tamamı doldurulur. Tek bir imaj için gereken süre çok kısadır (30-100ms) ve bu sayede solunum ve kardiyak artefaktlardan etkilenme oranı azalır [21].



Şekil-1 fMRG Temel Prensibi BOLD yanıtının fizyolojik mekanizması.

Serebral kan akımının artışına rağmen kullanılan kan miktarı aynı oranda artmaz. Aktive olan alanların venöz yapılarında oksihemoglobulin artar ve deoksihemoglobulinin azalmasına bağlı olarak MR sinyali artar [22].

### 2.1.3. Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) nedir? Nasıl işlenir?

BOLD değerinin uzaysal ve zamansal olmak üzere iki verisi vardır. Zamansal olarak saniyelere kadar uzanabilen BOLD, uzamsal olarak 3mm ve altına erişebilmektedir[19].

fMRG datası hemodinamik değişikliklere bağımlı olduğundan, alınan veri esas olarak bir nöral aktiviteyi değil, kılcak venöz kan değişiklikleridir. Alınan BOLD kontrastı deoksihemoglobulinin oluşturduğu paramanyetik dalgalanmalardan elde edilmektedir. Bu sebeple büyük venöz yapılardan elde edilen veriler nöronal aktiviteyi tam olarak yansıtmamaktadır. Bu tabloda ilk önce nöronal aktivasyona bağlı olarak ilk 2 sn'lik süreçte geçici olarak

deoksihemoglobulin artışı gözlemlenir. Bu duruma erken negatif yanıt adı verilir. Bu durum 4T ve üzeri cihazlarda gözlemlenmektedir. Klinik kullanımda olan daha düşük cihazlarda gözlemlenen geç pozitif yanıt ise bu duruma kıyasla daha düşük özgüllük içermektedir[19].

fMRG'nin temporal çözünürlüğü iki görev arasındaki en az süreyi ifade etmektedir. 1.5T'da bu durum 8'sn iken 7T'da 2sn'dir. Bu süreye fMRG'nin fizyolojik çözünürlük sınırı denilir. fMRG çekimi sırasında 64 x 64'lük bir uzayda tek fonksiyonel kesitler elde edilir. Elde edilen hemodinamik yanıtın 3-6 sn içerisinde oluşmasından dolayı bu süreç içerisinde kullanıcı olarak istediğimiz sayıda sekans ve kesit ile görüntü verisi elde edebiliriz. Elde edilen imaj gruplarının fazlalığı verimizin istatistiksel anlamlılığını arttırmaktadır[19].

BOLD sinyalinin elde edildiği her bir aralığa bir dinamik adı verilir. Bu dinamiklerin sayısı ve aktif miktarın artması istatistiksel anlamlılığı belirgin ölçüde artırır. Aynı zamanda fMRG görev bazlı analizlerinde aktif/pasif ayrımının iyi yapılması, pasif sürenin hemodinamik yenilenme için yeterli olması gerekmektedir. Bu sebeple 3 farklı deney deseni fMRG'de kullanılmaktadır [23, 24].

1- Blok Deney: Artarda uygulanan aktif dinamiklerin peşinden aynı miktarda pasif dinamik uygulanarak maksimum hemodinamik düzelme sağlanması amaçlanır. Bu sayede aktif yanıtta ani değişimin daha anlamlı değerlendirilmesi amaçlanmaktadır [24].

2- Olaya İlişkin (Event Related-ER): Uyaran verilme anına denk gelen ve uyaranın olduğu dinamikler aktif olarak işaretlenirken, diğer dinamikler pasif olarak işaretlenmektedir. Bu deney tasarımı uyarı sayısı ve uyaranın verilme anı kaydedilir. Kendine ait bir kontrol mekanizması vardır (yazılım vb.). Aktivasyon ve deaktivasyon süreçlerini daha detaylı inceleme amacı ile tasarlanmıştır [23].

3- Karışık Düzen: Bilişsel maskeleye gerektirmeyen kompleks tepkileri analiz etmemizi sağlayan bir modeldir. Ölçümlenen durumlar ya da uyaranlar aynı sayıda değildir. Bu sebeple aktif/pasif dinamik zamanları ve sayıları da farklılık gösterir. Yine de istatistik anlamlılık korunması amacı ile hemodinamik yanıtın deaktivasyon süresi minimum pasif dönem olarak uygulanır [23].

#### **2.1.4. fMRG Analiz Yöntemleri**

##### **2.1.4.1. Ön İşleme (Preprocessing)**

Bu süreçte ilk olarak DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) formatında olan veriyi NifTi (Neuroimaging Informatics Technology Initiative) formatına dönüştürülür. Birçok yazılım bu formata otomatik olarak da dönüştürmektedir. Daha sonra hareket artefaktlarını azaltmak amacıyla aynı ilgi alanı - (region of interest) ROI alanları aynı koordinatlara

denk gelecek şekilde yeniden yerleştirilir (Realignment) [25]. Daha sonra bütün data 0.0.0 noktası aynı ROI alanı olacak şekilde hizalanır (Translation). Zamansal boyuttaki hataları azaltmak için dinamik kesit ve zaman düzeltmesi uygulanır (Slice-Timing Correction)[26]. Bu sayede aynı kesitin diğer grup datasıyla birlikte aynı ana denk gelmesi amaçlanır. İlgili haritalandırma ve beyin alanlarının dışında olan fakat K-alanı içinde görülen artefaktlar da hata olarak temizlenir ve bu şekilde hem K-alanını etkileyen fazla veri uzaklaştırılır hem de hareket artefaktları minimuma indirilir (Outlier Detection Based identification of outlier scans for scrubbing with Artifact Dedection Tools -Artefakt Tespit Aracı)[27]. Son olarak ham data gri-beyaz cevher ve beyin omurilik sıvısı (BOS) olarak ayrıştırılır ve normalize edilir (Segmentation&Normalization) [28]. Bu ayrıştırılan veri Gaussian Kernel'e göre yumuşatılır. Yumuşatma oranının veri kesit kalınlığının 2 katı olması önerilmektedir [29].

#### **2.1.4.2.Tohum-Voksel (Seed to Voxel) Analizleri**

Belirlenen Tohumların (seed) vokseller ile pozitif ve negatif korelasyonu GLM analizi ile değerlendirilir [30]. Bu analiz yöntemi voksellerin aktivitesini, anlık pozitif veya negatif etkileşimini ölçer. Pozitif etkileşimi olan alanlar aynı anda aktive artışı veya azalışı olurken; negatif etkileşimi olan alanlardan biri aktivite artışı var ise diğerinde aktivite azalışı ya da tam tersi olmaktadır [31].

#### **2.1.4.3. İlgi Alanı (Region of Interest- ROI) analizleri**

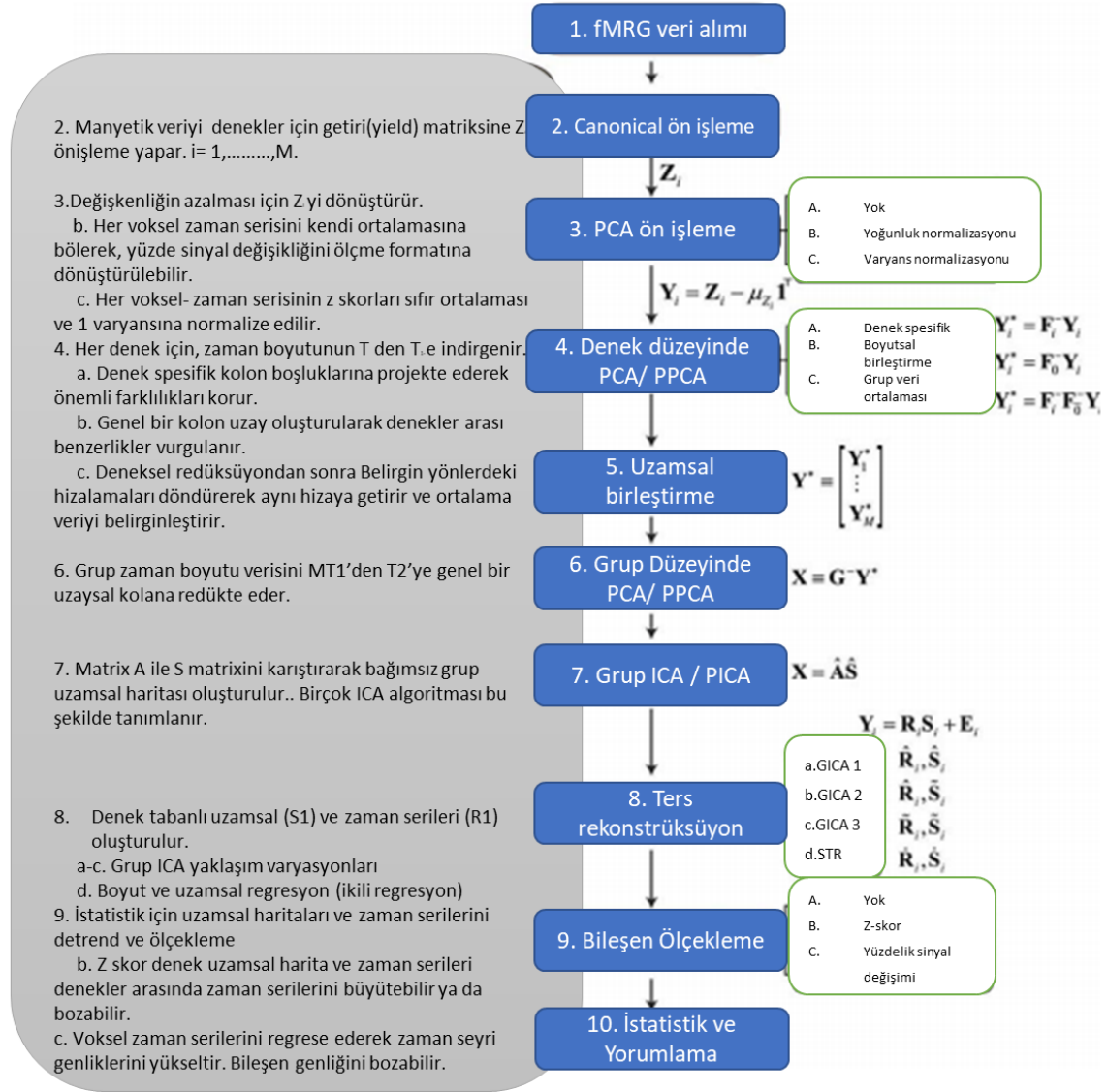
$$D = 0.05D^2_{\text{anatomik}} + 0.95D^2_{\text{fonksiyonel}}$$

Bu formül CONN toolbox'ın standart ROI analiz hesaplamasıdır. Bu formüle göre anatomik uzaklığın karesi Öklidyen geometriye göre hesaplanarak 0.05'i; fonksiyonel ROI bağlantısallığının ise Öklidyen geometriksel karesinin 0.95'i alınır. Bu değişkenler hiyerarşik analiz başlığı altında değiştirilerek anatomik varyantın gücü artırılabilir.

ROI analizleri daha önce birçok beyinin ilgili alanları incelenerek oluşturulmuş ROI haritalarını kullanarak bu ROI'lerin arasındaki fonksiyonel bağlantısallığını ölçmektedir. Talairach ve McGill Center for Integrative Neuroscience (MNI) haritaları günümüzde en çok kullanılan ROI haritalarıdır. Voksel yoğunluğu ve ortak etkileşimini analiz eden bu yapıda da GLM analizi kullanılmakta, fakat bu durumda tek başına voksel korelasyonu değil ROI içinde bulunan voksellerin ortak etkileşimi değerlendirilmektedir[32].

#### **2.1.4.4. Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Cluster Analysis- ICA)**

Gürültünün ROI içinde aktivite olarak alınabilmesi ve bazı durumlarda yapılan haritalandırmanın yetersiz kalması, aynı grup datasında aynı ROI datasını karşılamaması sebebiyle bu analiz tekniği geliştirilmiştir. Bu teknikte yukarıdaki şekilde de belirtildiği gibi çeşitli yöntemler ile beyin haritası üzerindeki aktif vokseller belirtilen sayıda Bileşene bölünür. Bu sayı voksel sayısı ve MR cihazının özelliklerine ve kullanılan istatistiksel yöntemlere göre değişir. İlk önce manyetik data Canonical önişleme ile  $Z_i$  (Zaman başına Voksel) olarak matrikse dönüştürülür. Daha sonra yoğunluk veya varyans normalizasyon yöntemleri ile her voksel kendi zaman ölçeği içinde orantılanır. Bu durumda Z skoru 0 ile 1 arasında olur, 4. Adımda zaman boyutunun etkisi azaltılarak  $T - T_i$ 'ye dönüştürülür (Bu sırada vaka bazlı spesifik değişiklikler ayrı bir kolon olarak saklanır). Redüksiyondan sonra ortalama denek datası kadar data spesifik bir döndürme etkisi ile korunur. 5. Adımda temporal sıralama yapılır. 6. Adımda grup düzeyinde eşleştirmeler yapılır. 7. Adımda uygun yöntem ile grup bağımsız bileşen haritalaması ve sayısı belirlenir. İlk yöntemlerde 30 IC yeterli iken günümüzde standart olarak 40 IC kullanılmaktadır. 8. Adımda elde edilen veriler yeniden rekonstrükte edilerek (uzay-zamansal dual regresyon ile) analize hazır hale getirilir. 9. Adımda bileşen ölçeklendirme ile bileşen haritalandırmaları tamamlanır ve bundan sonra ilgili istatistik yöntemler ile elde edilen veri analiz edilir. Elde edilen bu IC'ler ilgili ağ ya da ROI ile bağlantısallığına bakılır. Elde edilen veriler ROI'den bağımsız voksel bağlantısallığını gösterdiğinden ROI analizlerinden daha güçlü bir analiz sağlar. Çalışmamızda GIGA3 geri projeksiyon ile Calhoun-ICA 2001 metodu uygulanmıştır. Fakat Bileşenin hangi alanı kapsadığı ve hangi vokselleri ne kadar içerdiği de verinin istatistiksel anlamlılığını etkilemektedir. Bu sebeple elde edilen data korelasyon katsayısı ya da Dice katsayısı ile anlamlılık düzeyi belirlenerek istatistiksel değerlendirmeye alınır [33].



**Şekil-2. ICA analizi istatistiksel aşamaları**

#### 2.1.4.4.1. Dice Katsayısı (Coefficienty)

$$DSC = \frac{2\theta_{\gamma 1}\pi}{1 - \theta_{\gamma 0} + (\theta_{\gamma 0} + \theta_{\gamma 1})\pi}$$

Dice katsayısı kısmi kapsanan görüntü alanının zaman serisi üzerinde ne kadar tamamı kapsayıcı olduğunu tanımlayan bir katsayıdır. Seçilen alanın toplam evreni yansıtırma oranını bize ifade eder. Bağımsız Bileşen analizinde ise seçtiğimiz IC'lerin hangi ağı ne kadar temsil ettiğini görmemizi sağlar ve bu sayede IC'leri istatistiksel olarak daha anlamlı ve doğru bir şekilde tercih etmemizi sağlar [34].

#### **2.1.4.4.2. Bağlantısallık Analiz Yöntemleri**

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemeye elde edilen veri birçok aşamadan geçer. Cihazın içindeki tanımlama sürecinden başlayarak bu süreç yukarıda da anlatıldığı gibi sıralı ve formüle edilmiş birçok istatistiksel yöntemdir. Her ne kadar görüntü elde etsek ve bu görüntüleri işlesek de elde ettiğimiz veri sayısal bir değerdir ve alınan voksellerin MR bilgisayarı üzerinde fourier dönüşüm ile görüntüye dönüştürülmesidir.

Bu sebeple elde ettiğimiz değerler belirli istatistik kuralları ile incelenebilmektedir. Günümüzde bu kuralları hala düzenlenmekte ve gün geçtikçe gelişmektedir. İlk yapılan analizler anatomik yakınlık konsepti üzerinde çalışmakta idi. Yani birbirine yakın voksellerin aktivasyonunun birlikte olacağı prensibine dayanmakta idi. Daha sonra yapılan analizlerde anatomik bağlantısallığın olmadan nasıl yapılacağı denendi. Bu sayede yeni ağ haritalamaları ve kognitif süreçler, hastalıklar üzerinde yeni veriler elde ettik. İlk yapılan analizler kör bir uçuş gibiydi fakat günümüzde dinlenim hali ağı gibi bir sürü ağ keşfedildi ve yeni ağların etkinlikleri sürekli değerlendirilmekte. Bağlantısallık analizleri ismi verilen bu analizler şu anda standart olarak grup analiz tekniklerinde yoğun olarak kullanılmaktadır. Kullandığımız yazılımda ise standart olarak 0.5 anatomik, 0.5 bağlantısal yakınlık katsayısı ile voksellerin korelasyonları araştırılmaktadır.

### **2.2. Hafif Kognitif Yıkım**

#### **2.2.1. Tanımı ve Tanı Ölçütleri**

Nüfusumuzun yaş ortalamasının giderek arttığı günümüzde Demans gibi yaşa bağlı gelişen hastalıkların da görülme sıklığında aynı oranda artış gözlemlenmektedir. Demansın en sık görünen sebebi de Alzheimer Hastalığı olarak tarif edilmektedir. Alzheimer Hastalığı (AH) birçok yürütücü işlevi hedef alan ve ilerleyen dönemlerinde hastayı hayattan mahrum kılan yıkıcı bir hastalıktır. Alzheimer hastalığının artık bir anda ortaya çıkmadığını, on yıllar süren bir süreçte bu hastalığın ilerlediği gözlemlenmiştir [35, 36]. Bu sebeple bu süreci isimlendirme gerekliliği doğmuş ve Hafif Kognitif Yıkım (HKY) olarak isimlendirilmiştir. HKY %1-30 arasında görülen bir hastalık olmakla beraber HKY tanısı almış bireylerde 5 yıl içinde AH görülme olasılığı %55 civarındadır [10].

Hafif kognitif yıkım tanı kriterleri Kanada sağlık araştırması (CHS) verilerine dayanarak Peterson ve ark. Tarafından 98-99 yıllarında oluşturulmuştur.

Hafif Kognitif Bozukluk Tanı Kriterleri

- 1- Öznel bellek yakınması

- 2- Sözel ya da başka bir şekilde nesnel bellek bozukluğu (yaş ve eğitim normlarına göre  $\leq 1-1.5$  SS)
- 3- Genel kognitif işlevlerde bozulma olmaması
- 4- Günlük yaşam işlerine devam edebilme
- 5- Demans olmaması

Bu tablo her zaman AH oluşturmayacağı gibi tablo dışındaki bozulmalar da AH habercisi olabilmektedir. Leksikal akıcılık ve sözel kategori akıcılık gibi bilişsel becerilerdeki bozulmanın da AH habercisi olabileceğini gösteren az sayıda boylamsal araştırmalar da vardır[37].

Bu sebeple epizodik bellekteki bozulma ve diğer yürütücü işlevlerdeki bozulma durumuna göre HKY tanısı amnestik tek alan, amnestik çok alan, amnestik olmayan tek alan, amnestik olmayan çok alan olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır [38-40].

The National Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIAAA) ise HKY tanımını biyobelirteçleri de içerecek şekilde birleştirmek istemiştir. Bu sebeple HKY'yi üç gruba ayırmışlardır.

- 1- Nörodejeneratif Etiyolojisi olmayan HKY: biyobelirteç kanıtlarını içermeyen fakat AH dönüşme riski yüksek olan grup
- 2- Alzheimer tipi HKY: birinci şıktakilerin yanı sıra birkaç topografik biyobelirteçe sahip olan HKY.
- 3- Prodromal Alzheimer Demansı: BOS veya PET görüntüleme ile amiloid yapının gösterildiği HKY grubu. Bu tabloda topografik kanıt göstermenin gerekli olmadığı fakat destekleyici olduğu belirtilmektedir [41].

NIAAA daha sonraki süreçlerde yaptığı çalışmalar ile amnestik HKY'yi AH 'ye bağlı HKY olarak tanımlamıştır[42]. HKY tanısı klinik gözlem ile konulan bir tanıdır. Bu sebeple NIAAA HKY tanısı için farklı patofizyolojik özelliklerin bir arada bulunabileceğini belirterek aşağıdaki önerileri sunmuştur.

- a) Bir veya daha fazla kognitif alanda bozulma.
- b) Günlük yaşam işlevlerinin korunması
- c) Demansın olmaması

Bu tezde AH 'ye bağlı HKY olduğu klinik olarak değerlendirilen olgular çalışmaya dahil edilmiştir [42].

### **2.2.2. Alzheimer Hastalığına Bağlı Hafif Kognitif Yıkım Etiyolojisi**

AH 'ye bağlı HKY tanımlanması için öncelikle diğer süreci etkileyen durumlar ekarte edilmelidir. Bu tablolar nörogörüntüleme, laboratuvar incelemeleri ve nöropsikolojik testlerle dışlanabilmektedir. Vasküler bozukluklar, Levy cisimcikli Demans, halüsinasyonlar, Fronto-temporal Demans vb. tablolar bu tetkikler ile tanımlanabilmektedir fakat vasküler yapının yaşa bağlı değişmesi de vasküler hastalıkların ayırt edilmesinde bir zorluk olarak karşımıza çıkmaktadır [42].

AH'nin otozomal dominant tipleri olan APP, PS1, PS2 genlerinin varlığı HKY'nin AH ye dönüşme olasılığını büyük oranda arttırmaktadır. Bu olguların birçoğu 65 yaşından önce AH geliştirmelerine rağmen yine de ne zaman bu dönüşümün gerçekleşeceği tam olarak bilinmemektedir [43]. Ayrıca Apo lipoprotein E (APOE) e4 alelinden bir veya iki tanesinin varlığı HKY'nin geç başlangıçlı AH oluşturmaya için risk faktörü olarak değerlendirilmektedir [44].

### **2.2.3. Hafif Kognitif Yıkım Biyobelirteçleri**

AH konusunda patolojik biyobelirteçler olarak ilk aklımıza gelmesi gerekenler tabii ki de amiloid beta  $A\beta_{42}$  ve nörofibriler yumaklarda oluşan tau proteinleridir. Bu birikimler hem beyin omurilik sıvısı (BOS) içeriğinde hem de PET taramalarında gözlenebilmektedir[45, 46]. BOS'ta oluşan düşük  $A\beta_{42}$  ve yüksek f-tau AH 'ye dönüşme ihtimali yüksek HKY grubunda gözlemlenmektedir[42]. Nöral hasar ölçümleri de bir biyobelirteç olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçümler MRG, fMRG, PET, SPECT ile uygulanmakta ve beyin atrofisi, hipometabolizma veya hipoperfüzyonu ve nöron aktivasyonunu ölçerek değerlendirmeyi içermektedirler [47, 48].

### **2.2.4. HKY'de Nörogörüntüleme**

Bellek ile ilgili kodlama, yapılandırma ve geri çağırma işlemlerinin birçoğunun merkezinde olan hipokampus HKY'de ve AH 'de medial temporal lobdaki değişikliklere bağlı olarak entorhinal korteks ile hacimsel azalma göstermektedir [49, 50]. Bu değişiklikler HKY hastalarında %78 iken AH hastalarında %96 olarak gözlemlenmektedir. Yapılan incelemelerde BOS artışı ile prefrontal kalınlıkta azalma ve temporal lob atrofisi izlenmiştir [11, 52].

Olağan Durum Ağı (DMN) analizlerinde ise AH hastalarında bu ağın aktivasyonunda artış artık AH tanısında bir altın standart olarak değerlendirilmektedir [53]. Ayrıca fMRG yöntemlerinin gelişmesi ile elde edilen bulgular sadece DMN'de değişiklikleri değil ayrıca dorsal dikkat ağı ve salience ağındaki değişikliklere dikkat çekmektedir. Özellikle DMN ile dorsal dikkat ağının bir tahterevallinin iki ucu olduğu ve seçici dikkatte dorsal dikkat ağındaki azalmanın DMN'deki artışa sebep olabileceği; çünkü eksik olan işlevselliği geri kazanmak için daha fazla bir

yük bindiği birçok araştırmada tartışılmıştır [54, 55]. Ayrıca fMRG'nin hayatımıza kattığı yeniliklerden biri olan bağlantısallık analizleri ile de bir dokunun aktivasyonunun artışının işlevselliğe yansıyor yansımadığını değerlendirebilmekteyiz. Örneğin, HKY hastalarının bir kısmında gözlemlenen oksipital lob aktivitesindeki artışın bağlantısallık olarak karşılığının olmaması, AH 'de gözlemlenen temporal ve prefrontal korteks kalınlığındaki azalmaya bağlı olarak oksipital lobdaki bu nöronları baskılayan nöronların atrofiye uğramasından dolayı bu artışın gözlemlendiğini, dolayısıyla elde edilen bu fMRG aktivitesinin bağlantısallığının olmaması bir işlev kaybı kompanzasyonu olarak değil inhibisyonun kaybolması olarak değerlendirilmektedir [56].

Tekniklerin ve cihazların yıllar içinde gelişmesi ve değişmesi ile elde edilen sonuçlar daha da belirginleşmiş ve daha evrensel hale gelmiş olsa da hastalığın seyri ve kişisel değişkenliklerden ötürü hâlâ HKY verileri yapılan analizlerde farklılıklar göstermektedir. Bu durum yukarıda bahsettiğimiz HKY durumunun farklı tiplerinden kaynaklandığı gibi semptomların birbirine yakın olmasına rağmen her beyindeki ilk hasarlanan alanın farklı olmasından da kaynaklanmaktadır. Örneğin her ne kadar hipokampal atrofi AH ile ilişkilendirilse de yapılan boylamsal analizlerde gençlerin %25'inin yaşlı grupla aynı hacimsel hipokampüse sahip olduğu gözlemlenmiştir. [57]Ayrıca majör depresif epizod yaşayan bireylerin ya da uzun süreli depresyon gözlemlenen bireylerin beyin görüntüleme incelemelerinde AH 'ye benzer değişiklikler ve nöropsikolojik değerlendirmelerde değişkenlikler gözlemlenmiş fakat genç bireylerde bu değişikliğin büyük oranda tedavi ile geri dönüştürülebilir olduğu gözlemlenmiştir [58].

Bu çalışmada, HKY bireylerin fMRG ve bağlantısallık analizlerinde oluşan farklılıklarına hem dinlenim hem de bir görev üzerindeki değişimlerin araştırılması amaçlanmıştır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırmanın tipi**

Çalışma, HKY hastaları ile sağlıklı kontrollerde uyaranlar sonucu beyinde oluşan fonksiyonel yanıtların karşılaştırılacağı kesitsel olgu kontrol çalışmasıdır.

#### **3.2. Araştırmanın yeri ve zamanı**

Araştırma 11/02/2014- 11/10/2019 tarihleri arasında Dokuz Eylül Üniversitesi (DEU) Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı ve DEU Sağlık Bilimleri Enstitüsü Temel Sinir Bilimleri Anabilim Dalında yapılmıştır.

#### **3.3. Araştırmanın evreni ve örneklemi**

Yapılan güç analizi ve literatürde yer alan benzer çalışmalar incelendiğinde Nöroloji polikliniğinde değerlendirilen 20 HKY tanılı hasta ile yaş, cinsiyet ve eğitimce eşleştirilmiş nörolojik ve psikiyatrik hastalığı olmayan 20 sağlıklı kontrolün çalışmaya dahil edilmesine karar verildi.

Çalışmanın yaş aralığı 60-85 olarak karar verildi. Mini Mental Durum Testi ölçümleri 28-30 arası olan ve Klinik Demans Evrelendirilmesi Ölçeği 0 olan kişiler sağlıklı; Mini Mental Durum Testi 24-28 arası olan ve Klinik Demans Evrelendirmesi Ölçeği en az 0.5 olan kişiler HKY olarak değerlendirildi.

Geriyatrik Depresyon Ölçeği skoru 12 ve üzeri olan bireyler, santral sinir sistemini aktif olarak etkileyen ilaç (benzodiazepinler vb.) kullanan bireyler, inme ya da travma geçirmiş, epilepsi ya da bilişsel işlevleri etkileyen nöropsikiyatrik rahatsızlığı (şizofreni, bipolar bozukluk vb.) olan bireyler ile kullanılan görüntüleme yönteminin hareket artefaktlarına duyarlı olması nedeniyle yeterli kalitede görüntüleri olmayan hastalar çalışmaya alınmayacaktır.

Çalışmada randomizasyon şeması bulunmamaktadır.

#### **3.4. Çalışma materyali**

6/6/2014 tarihinde Dokuz Eylül Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2014/154 proje kodu ile tahsis edilen fon ile 44.480,00 TL harcanarak ilgili testlerin Manyetik Rezonans Görüntüleme sırasında uygulanmasını sağlayan Telemed® yazılımı ve donanımı 18/06/2015 tarihinde satın alınmıştır.

Bütün hastalar 1.5 T MR Intera Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) cihazı ile değerlendirilmiştir. Bu cihaz Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından hizmet alımı olarak sağlanacaktır.

### **3.5. Araştırma değişkenleri**

Çalışmada her iki grubun dinlenim hali ile hafıza ve lisan paradigmaları kullanılarak yapılacak taramalarının analize ile elde edilecek fMRG z-skorları bağımsız değişkenlerdir.

### **3.6. Veri toplama araçları**

Nöroloji Polikliniğinde rutin laboratuvar testleri (Hemogram, Açlık Kan Şekeri, Elektrolitler, Böbrek Fonksiyon Testleri, Karaciğer Fonksiyon Testleri, Tiroit Fonksiyon Testleri, B12 Vitamin Düzeyi), Mini Mental Durum Testi, Klinik Demans Evrelemesi ve Geriatrik Depresyon Ölçeği ile değerlendirilen bireyler örneklem kriterlerine göre HKY ve Sağlıklı olarak değerlendirilerek çalışmaya dahil edilmiştir.

Demografik veriler ve bu verilerin istatistiksel anlamlılığı SPSS yazılımı ile non-parametrik Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir.

#### **3.6.1. Görüntüleme**

Bütün hastalar 1.5 T MR Intera Achieva (Philips Medical Systems, Best, The Netherlands) cihazı ile değerlendirilmiştir. Bu cihaz Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı tarafından hizmet alımı ile tarafımıza sağlanmıştır.

Görüntülerin simetrikliğini sağlamak ve kalitesini arttırmak amacı ile ilk olarak GE T1 ağırlıklı aksial, koronal ve sagittal survey görüntüler TR:15 ms, TE:5,225 ms, FOV: 250, kesit kalınlığı 10 mm gap: 20 mm NSA:1, daha sonra FOV: 230 mm, rFOV: 90%, kesit sayısı: 29, kesit kalınlığı: 4 mm, gap: 4.7 mm, matriks: 512x512, TR: 2492 ms, TE: 15 ms, flip angle: 30 olarak IR T1 aksial planda referans görüntüler elde edilmiştir.

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntülemesinde FOV: 230 mm, RFOV: 100%, kesit sayısı: 29, kesit kalınlığı: 4 mm, gap: 0 mm, matriks scan: 64, TR: 3000 ms, TE: 50 ms, flip angle: 90 olarak 8 pasif 12 aktif dinamik içeren toplam 20 dinamik görüntüye sahip olan 10 kez 200 dinamik görüntü elde edilmiştir.

Bütün gruba Telemed® yazılımı ile Kelime Türetme Testi ve Görsel Oddball testi uygulanmıştır.

Her katılımcıya dinlenim hali fMRG, Kelime Türetme testi ve Görsel Oddball testi her bir test 200 dinamik sahip olacak şekilde uygulanmıştır. Bu sayede dinlenim halinde 200, diğer aktif görevli fMRG uygulamalarında 120 aktif 80 pasif dinamik seri elde edilmiştir.

| Görev          | Dinamik Sayısı |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |
|----------------|----------------|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|----|---|
| Dinlenim       | 200            |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |    |   |
| Kelime Türetme | 12             | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 |
| Görsel Oddball | 12             | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 | 12 | 8 |

Aktif

Pasif

Şekil.3 Uygulanan testlerde alınan aktif dinamiklerin deney tasarımı

Elde edilen verinin analizi Statistical Parametric Mapping (SPM) uygulaması olan CONN toolbox ile yapılmıştır.

Preprocessing modülü ile ilk olarak görüntüler üzerinde hizalama ve düzenleme yapılır. Daha sonra belirlenen 0.0.0 koordinatlarına göre beyin görüntüleri yeniden hizalanır. Kesit zaman düzenlemesi ile her çekim anının senkronize edilir. Segmentasyon ve normalizasyon ile beyaz cevher gri cevher ve beyin omurilik sıvısı görüntüleri ayrıştırılarak analize hazır hale getirilir. En son elimizdeki veri en uygun çözünürlük kesit kalınlığının iki katı olması sebebi ile Gaussian kernel ile 8mm yumuşatma uygulanır. Buna rağmen var olan yüksek değerler Denoising ile temizlenir ve veri analize uygun hale getirilir.

### 3.6.2. Kullanılan Testler

#### 3.6.2.1. Mini Mental Durum Testi

Mini Mental Durum Testi, 1975 yılında Folstein ve arkadaşları tarafınca yayınlanmış ve 1997 yılında Standish tarafından standardize edilmiştir. 2002 yılında yapılan geçerlilik ve güvenilirlik analizi ile Türkçe 'ye çevrilmiştir. Bu çalışmada 23/24 sınırının HKY-Demans için Türk toplumunda anlamlı farklılık oluşturduğu gözlemlenmiştir. Biz de bu çalışmamızda bu sebeple 28-30 puan olarak sonuçlanan bireyleri sağlıklı, 24-28 puan olarak sonuçlanan bireyleri HKY olarak değerlendirdik[59].

#### 3.6.2.2. Klinik Demans Evreleme Ölçeği

Kognitif bozukluk ve demansı evreleme amaçlı oluşturulan bu test; Bellek, oryantasyon, ev içi ve ev dışı yaşamda işlevsellik, hobiler ve kişisel bakımın soru cevap şeklinde

değerlendirilmesini içermektedir. Hasta ve yakınları ile ayrı ayrı görüşülerek sonuç hekim tarafından değerlendirilir.

Evre 0- Normal Yaşlılık

Evre 0.5- HKY, kuşkulu Demans

Evre 1- Hafif Şiddette Demans

Evre 2- Orta Şiddette Demans

Evre 3- Ağır Evre Demansa karşılık gelmektedir [60]. Çalışmamızda 0,5 değere sahip olan bireyleri HKY, diğer bireyleri Normal Yaşlılık evresi olarak değerlendirilmiştir.

### **3.6.2.3. Geriyatrik Depresyon Ölçeği**

Yarı yapılandırılmış olarak kısa şekliyle de uygulanan bu ölçek klasik depresyon ölçeklerinin cinsel işlev bozukluğu, uyku problemleri gibi yaşlılıkla bağdaşık hastalıkları da kapsadığı için yaşlı popülasyonlarda yetersiz kalması sebebiyle oluşturulmuştur. Kısaca Evet-Hayır içeren 30 sorudan oluşan test sözel kısa form halinde hastalara uygulanmış ve depresyonu olan bireyler çalışmadan dışlanmışlardır [61].

### **3.6.2.4. Kelime Türetme Testi**

Bu test aslında Sözel Akıcılık Testlerinden olan kategori akıcılık testinin bir varyasyonu olarak üretilmiş olup, aktif süreç boyunca kişinin ekranda gördüğü kelimenin son harfinden yeni kelime türetmesi şeklinde uygulanan bir testtir. Bu test ile hem kategori akıcılıktaki harfin sürekli değişmesi sağlanarak dikkati daha aktif hale getirmek amaçlanmış, hem de kategori akıcılıkta elde edilen sözel bellek süreçlerinin değerlendirilmesi elde edilmeye çalışılmıştır.

### **3.6.2.5 Görsel Oddball Testi**

Klasik Görsel Oddball Testi olarak adlandırılan bu testte iki adet uyaran bulunmaktadır. Bir adet standart uyaran ve bir adet hedef uyaran olarak isimlendirebileceğimiz bu iki uyaran standart uyaran daha fazla olmak üzere karışık bir düzen içerisinde uygulanmaktadır. MRG sırasında deneğin hedef uyaranları içinden sayması istenmektedir. Bizim testimizde birbirine yakın olacak fakat görsel olarak ayırt edilebilecek 2 farklı uyaran düzenlenmiş olup (10cd/cm<sup>2</sup> standart uyaran, 40cd/cm<sup>2</sup> hedef uyaran); dinlenme aralıklarında sadece düz siyah ekran deneğe gösterilmiştir [62]. MR odasına yerleştirilen MR uyumlu bir adet likit kristal ekran (LCD) ve baş aparatına monte bir ayna ile görüntü deneğe aktarılmıştır. Standart 80, hedef 40 adet toplam 120 uyaran gösterilmiştir. Testin sonunda hastanın kaç adet saydığı sözel olarak elde edinilmiştir.

### 3.7. Araştırma planı

- Proje desteği ve Etik kurul onayı alınması,
- Literatür Tarama,
- Başvuru Formlarının hazırlanması (28/02/2013),
- Etik kurul onayının alınması (29/11/2013),
- BAP onayının alınması (22/02/2014),
- Malzeme temininin gerçekleştirilmesi (18/06/2015),
- Yazılımın oryantasyonunun tamamlanarak deney düzeneğinin oluşturulması ve deneme çekiminin yapılması (12/12/2017),
- Hasta kabulüne başlanması (13/11/2018)
- Analiz teknikleri için literatür taraması (01/04/2019)
- Uygun analiz yöntemi ile analizlerin uygulanması
- Sonuçların değerlendirilerek makale ve tezin hazırlanması (2019-2022)

### 3.8. Verilerin değerlendirilmesi

Elde edilen veriler CONN toolbox ile analiz edilmiştir. Seed to Voxel ve ROI to ROI analizleri ağırlıklı General lineer model (GLM) üzerinden hrf (hemodynamic response Function) ağırlıklı bivariate korelasyon tekniği ile analiz edilmiştir. Voxel to Voxel ve Independent Component Analysis (ICA) ise 40 faktörlü group-ICA analiz tekniği uygulanarak değerlendirilmiştir. Yapılan bu birinci seviye analiz uygulamasından sonra verimiz hipotezlerimizi test etmeye uygun hale gelmiştir. Uygulanan bu dört analiz yönteminde HKY grubu < Kontrol grubu, HKY grubu – 1, kontrol grubu 1 olarak kodlanarak iki yönlü ANOVA analizi ile F-test uygulanarak veriler karşılaştırmalı olarak analiz edilmiştir. Bu yöntemle iki grubun farklılıkları ayırt edilebilmiştir.

### 3.9. Araştırma sınırlılıkları

Her fMRG analizinde olduğu gibi hasta hareketleri ve artefaktları, özellikle komut uygulamalı çekimlerde hasta uyumunun etkileri bizim çalışmamızın sınırlılıkları olmuştur. Dinlenme fMRG sırasında hastaların gözlerini kapatmaması oksipital görme alanlarında artış olarak bize yansımıştır. Ayrıca bazı hastaların çekim sırasında serebellar görüntülerinin fMRG için alınamaması ve buna rağmen ICA analizleri sırasında serebellar anlamlı görüntü elde edilmesi; data her ne kadar anlamlı görülse de bütün grubu kapsamadığı için anlamlı olarak alınmamış ve çalışmamızı sınırlamıştır.

### **3.10. Etik Kurul Onayı**

Araştırma 2013 yılında “Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu” Tarafından 1205-GOA protokol no ile onaylanmış; 2018 yılında “Dokuz Eylül Üniversitesi, Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu” tarafından tezdeki değişiklikler kabul edilmiştir. (EK 1).



## 4. BULGULAR

### 4.1. Olgu ve Kontrol Gruplarının Demografik Verileri

Çalışmada olgu grubuna HKY tanısı alan 20 katılımcı ve kontrol grubuna bu hastalarla eşleştirilmiş 20 sağlıklı katılımcı dahil edilmiştir. Kontrol grubundan 3 katılımcının verileri analiz edilemeyecek düzeyde bozuk olduğu için (hareket artefaktı), fMRG analizine 17 kontrol katılımcı verisi dahil edilmiştir.

Her grubun kendi içinde yaş cinsiyet ve eğitim düzeylerinde anlamlı bir farklılık olup olmadığına Mann Whitney-U testi ile bakılmış, istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamamıştır.

Grupların yaş, cinsiyet ve eğitim açısından farklılıklarını belirlemek için yapılan ki- kare analizinde istatistiksel açıdan anlamlı bir fark saptanamamıştır.

(Olgu ve kontrol grubunun sosyodemografik özellikleri tablo 1’de verilmiştir).

|                | Kontrol | MCI   | p                  | p’                 |
|----------------|---------|-------|--------------------|--------------------|
| Cinsiyet (E/K) | 6/11    | 10/10 | 0,976 <sup>a</sup> | 0,368 <sup>b</sup> |
| Yaş (Ort.)     | 69.6    | 69.5  | 0,853 <sup>a</sup> | 0,394 <sup>b</sup> |
| Eğitim (Ort.)  | 10.8    | 11.35 | 0,375 <sup>a</sup> | 0,798 <sup>b</sup> |

\*:  $p < 0.05$  a: Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. b: ki-kare testi ile değerlendirilmiştir.

Tablo.1 Grupların Demografik Analizi

### 4.2. fMRG Bulguları

#### 4.2.1. Seed to Voxel Analizleri

##### 4.2.1.1. Dinlenim Hali Seed to Voxel Analizleri

Dinlenim hali seed to voxel analizlerinde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

##### 4.2.1.2. Kelime Türetme Testi Seed to Voxel Analizleri

Dorsal dikkat ağı **seed (tohum)** olarak alındığında prekuneus (toplam alanın %3’ü, 188 voxel), singulate girus posterior kısmı (toplam alanın %3’ü, 66 voxel) ve sağ interkalkarine korteks (toplam alanın %0’1,2 voxel) ( $p\text{-FDR} = 0.03790$ ) (Tablo 2 ve 3 Şekil 3).

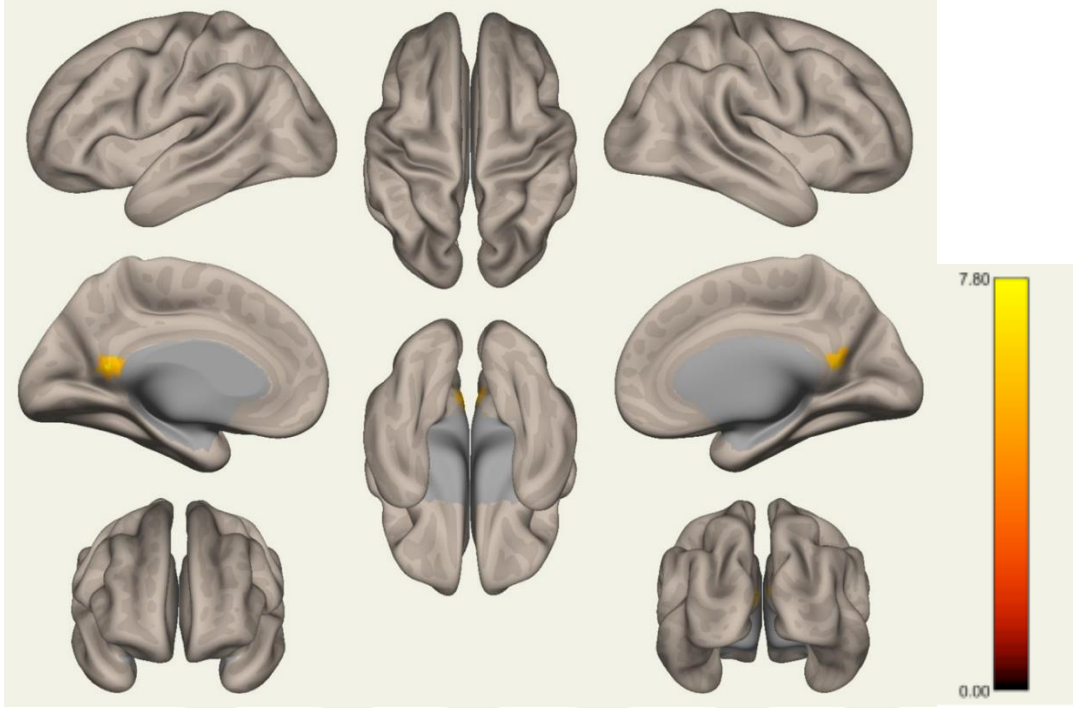
Sensorimotor ağ tohum alındığında ise sol interkalkarine korteks (toplam alanın %21'i, 133 vöksel), sağ interkalkarine korteks (toplam alanın %6'sı, 46 vöksel), sağ lingual girus (toplam alanın %2, 30 vöksel), sağ suprakalkarine korteks (toplam alanın %8'i, 12 vöksel), sol lingual girus (toplam alanın %0'ı, 7 vöksel), sol suprakalkarin korteks (toplam alanın %1'i, 1 vöksel) (p-FDR= 0.06304) alanlarının kontrol grubunda daha aktif oldukları bulunmuştur (Tablo 4 ve 5, Şekil 4).

| Koordinatlar (x, y, z) | Vöksel Boyutu | p-FDR (Boyut) |
|------------------------|---------------|---------------|
| -02 -54 +12            | 288           | 0.003790      |

Tablo 2. Kelime türetme testi dorsal dikkat ağı Seed to Vöksel analiz verileri

| Alan                            | Kapsadığı ROI Yüzde | Vöksel Büyüklüğü |
|---------------------------------|---------------------|------------------|
| Prekuneus korteks               | %3                  | 188              |
| Singulate girus posterior kısım | %3                  | 66               |
| Sağ interkalkarine korteks      | %                   | 2                |

Tablo 3. Kelime türetme testi Tohum-Vöksel dorsal attention network vöksel-roi eşleşmeleri



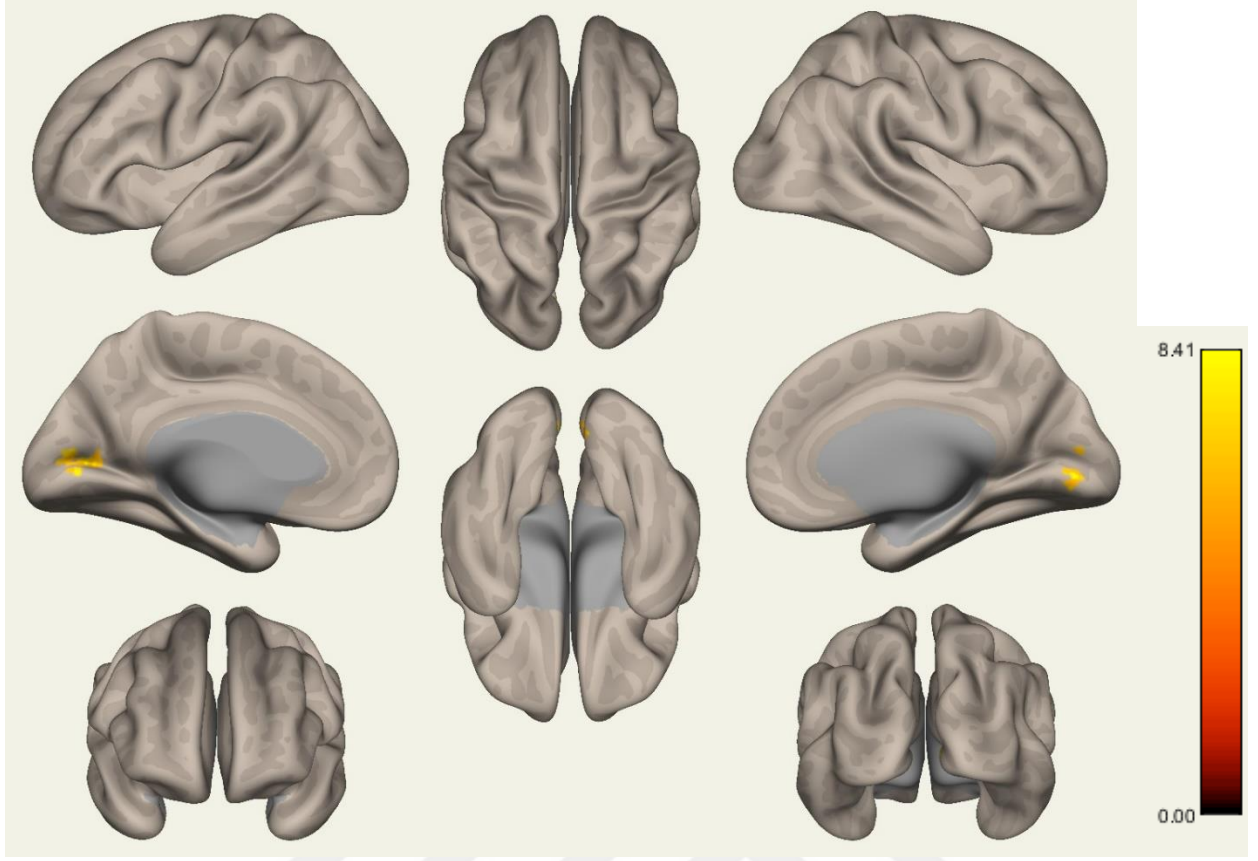
Şekil 4. Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı Tohum-Voksel Analizi, Precuneus, Singulat girus ve sağ interkalkarin girus HKY grubunda aktivite azalışı gözlemlenmiştir. (p-FDR= 0.003790)

| Koordinatlar (x, y, z) | Voksel Boyutu | p-FDR (Boyut) |
|------------------------|---------------|---------------|
| -18 -78 +04            | 304           | 0.006304      |

Tablo 4. Kelime Türetme Testi Sensorimotor Ağ Tohum-Voksel Analizi Verileri

| Alan                      | Kapsadığı ROI Yüzde | Voksel Büyüklüğü |
|---------------------------|---------------------|------------------|
| Sol interkalkarin korteks | %21                 | 133              |
| Sağ interkalkarin korteks | %6                  | 46               |
| Sağ lingual girus         | %2                  | 30               |
| Sağ suprakalkarin korteks | %8                  | 12               |
| Sol lingual girus         | %0                  | 7                |
| Sol suprakalkarin korteks | %1                  | 1                |

Tablo 5. Kelime Türetme Testi Sensorimotor Ağ Tohum-Voksel Analizi ROI Eşleşmeleri



Şekil 5. Kelime Türetme Testi Sensorimotor Ağ Tohum-Voksel Analizinde HKY grubunda sağ ve sol interkalkarin korteks, sağ ve sol lingual girus, sağ ve sol suprakalkarine korteks alanlarında aktivite azalma eğilimi gözlemlenmiştir. (p-FDR= 0.006304)

#### 4.2.1.3. Görsel Oddball Testi Tohum-Voksel Analizleri

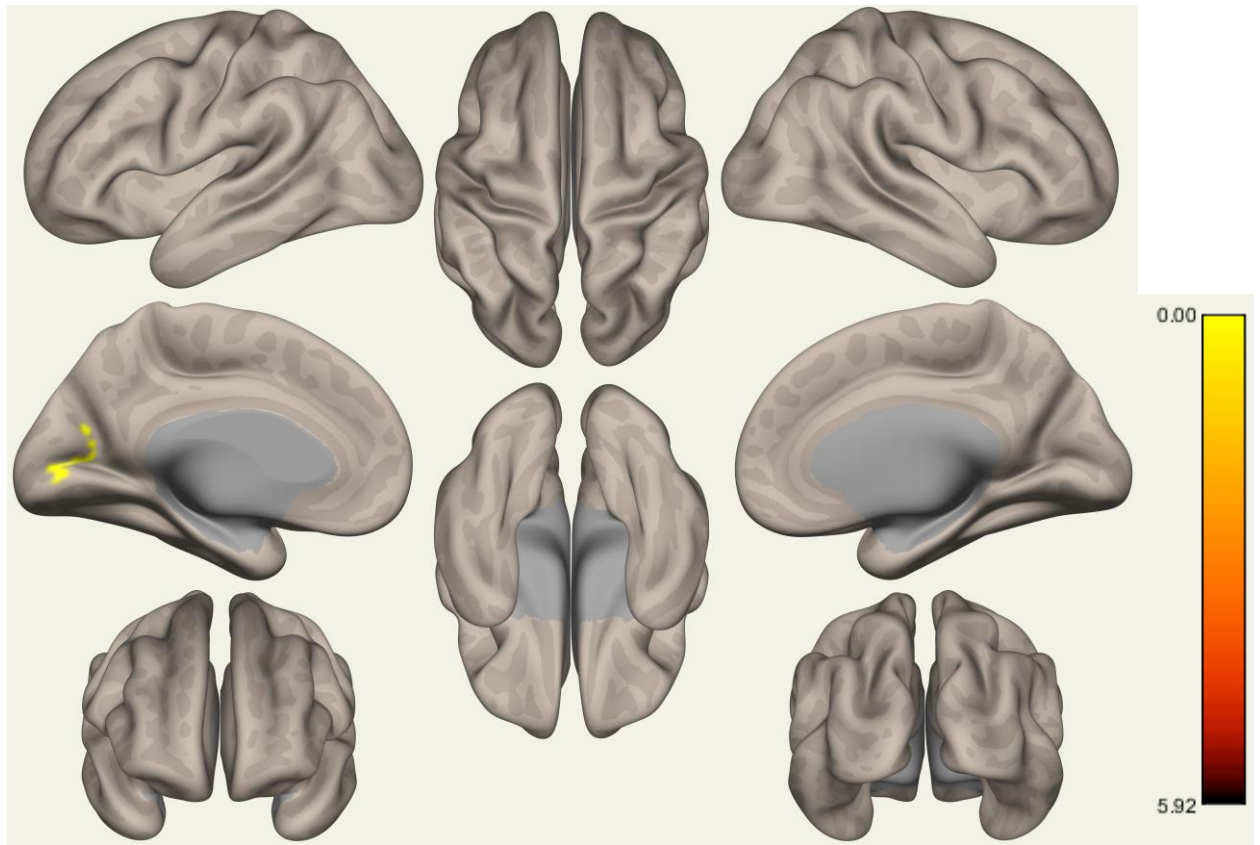
Tohum-voksel analizi sırasında DAN ağının kontrol grubunda daha aktif olmak üzere sol interkalkarine korteks (toplam alanın %15'i, 98 voksel), sol kuneus (toplam alanın %1'i, 7 voksel), sol lingual girus (toplam alanın %0'ı, 4 voksel) aktivite artışı görülmüştür (p-FDR= 0.018911) (Tablo 6 ve 7 Şekil 5).

| Koordinatlar (x, y, z) | Voksel Boyutu | p-FDR (Boyut) |
|------------------------|---------------|---------------|
| -18 -74 +12            | 216           | 0.018911      |

Tablo.6 Görsel Oddball Testi Olağan Durum Ağı Tohum-Voksel analizi verileri

| Alan                      | Kapsadığı ROI Yüzde | Voksel Büyüklüğü |
|---------------------------|---------------------|------------------|
| Sol interkalkarin korteks | %15                 | 98               |
| Sol kuneal korteks        | %1                  | 7                |
| Sol lingual girus         | %0                  | 4                |

Tablo 7. Görsel Oddball Testi Olağan Durum Ağı Tohum-Voksel analizi roi eşleşmeleri



Şekil 6. Görsel Oddball Testi Olağan Durum Ağı Tohum-Voksel Analizi sol interkalkarin korteks, sol kuneal korteks ve sol lingual girus alanlarında HKY grubunda aktivite azalışı gözlemlenmiştir. (p-FDR= 0.018911)

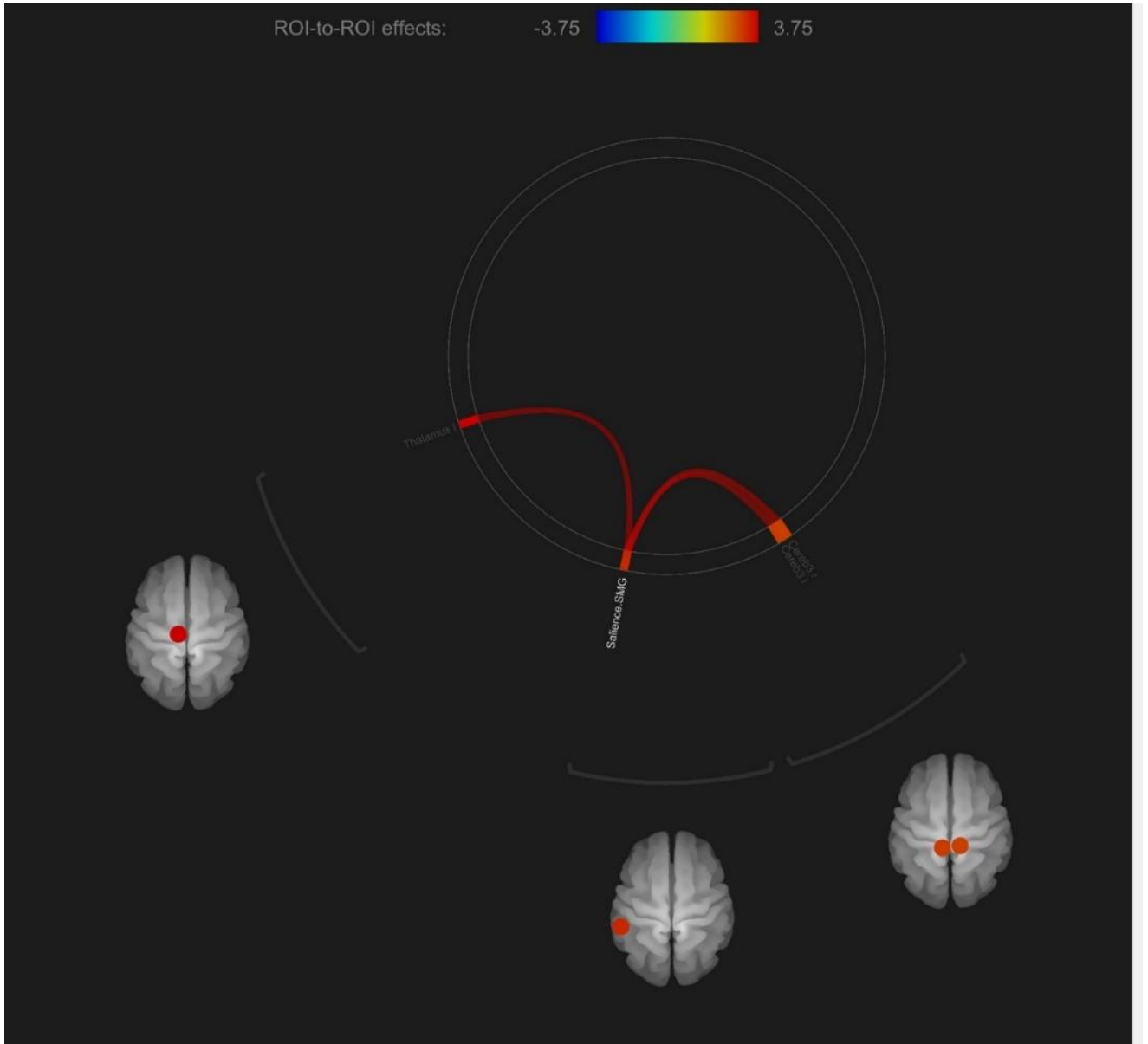
#### 4.2.2 ROI-ROI Analizleri

##### 4.2.2.1. Dinlenim Hali ROI-ROI Analizleri

Alınan ROI-ROI analizlerinde dinlenim halinde saliense ağında talamus ve supramarginal girus bağlantısallığı HKY grubuna azalmış olarak bulunmuştur.

|                                                              | p-düzeltilmemiş | p-FDR  |                                                  |
|--------------------------------------------------------------|-----------------|--------|--------------------------------------------------|
| • <i>Saliens ağı</i><br><i>Supramarginal</i><br><i>Girus</i> | 0.0502          | 0.2771 | F(8)(27) = 2.30<br>Intensity = 11.10<br>Size = 3 |
| Talamus sol                                                  | 0.0007          | 0.0459 | T (35) = 3,75                                    |

Tablo 8. Dinlenim Hali Saliense Ağı ROI-ROI Analizi İstatistiksel Bulguları



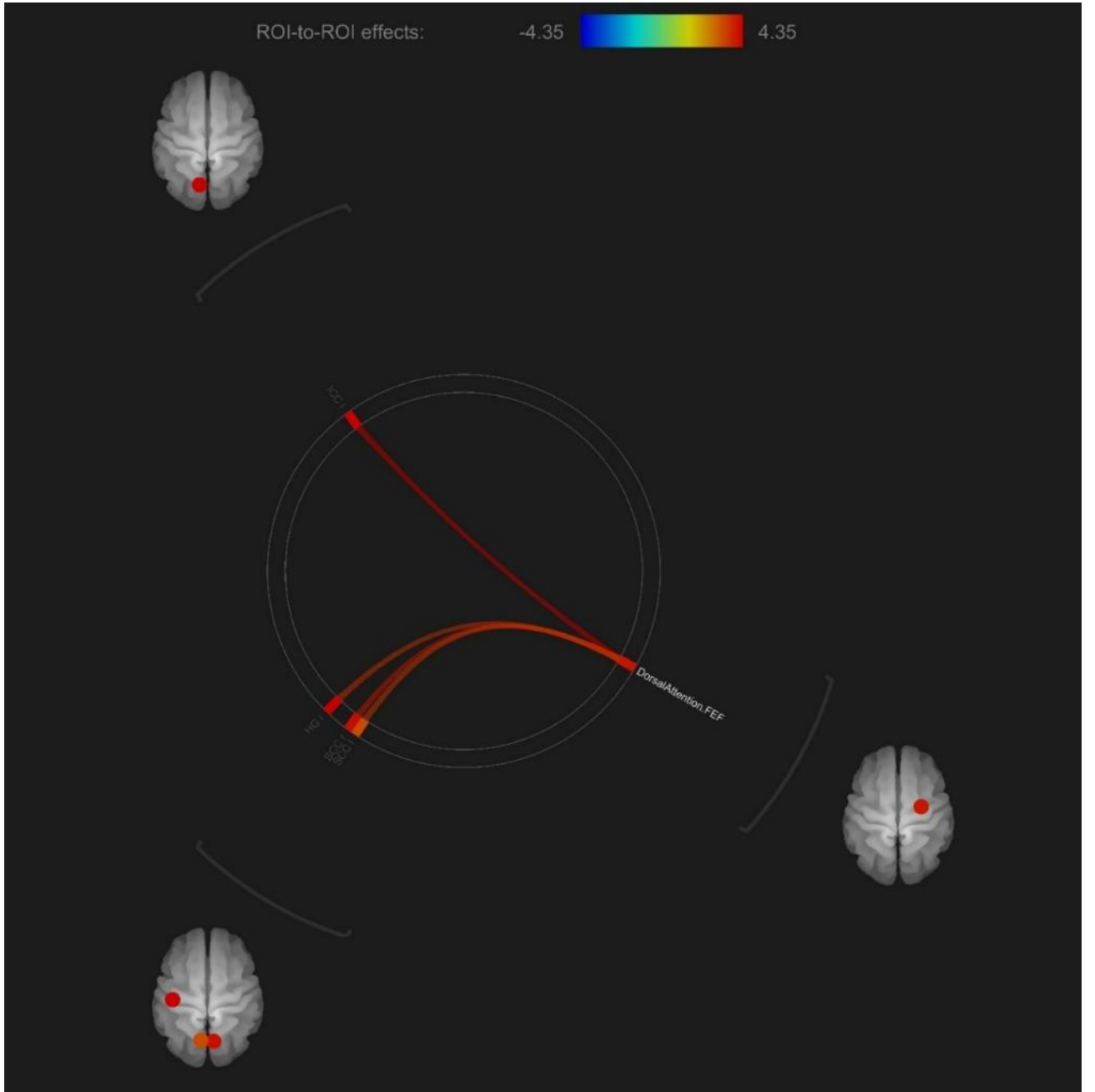
Şekil 7. Dinlenim Hali Salience ROI-ROI Analizleri Supramarginal Girus Sol Talamus bağlantısallığında HKY grubunda azalma gözlemlenmiştir (p-FDR= 0.0459)

#### 4.2.2.2. Kelime Türetme Testi ROI-ROI Analizleri

Kelime Türetme testi sırasında ROI-ROI analizlerinde dorsal dikkat ağının frontal görme alanı bölgesi tohum olarak alındığında sol interkalkarine korteks (p-FDR= 0.0158), sağ suprakalkarine korteks (p-FDR=0.0205), sol hipokampal girus (p-FDR=0.0417), sol suprakalkarin korteks 'in (p-FDR=0.0417) kontrol grubunda daha aktif olduğu gözlemlenmiştir (Tablo 9 Şekil 7).

|                                                                                                | <b>p-düzeltilmemiş</b> | <b>p-FDR</b> |                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|---------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Dorsal dikkat ağı frontal görme alanı</i></li> </ul> | 0.0067                 | 0.0268       | F (8)(27) = 3,50<br>Intensity = 15,50<br>Size = 4 |
| Sol interkalkarin korteks                                                                      | 0.0001                 | 0.0158       | T (35) = 4,35                                     |
| Sağ suprakalkarin korteks                                                                      | 0,0003                 | 0,0205       | T (35) = 4,02                                     |
| Sol hipokampal girus                                                                           | 0,0010                 | 0,0417       | T (35) = 3,61                                     |
| Sol suprakalkarin korteks                                                                      | 0,0013                 | 0,0417       | T (35) = 3,52                                     |

Tablo 9. Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı ROI-ROI Analizi İstatistiksel Bulguları



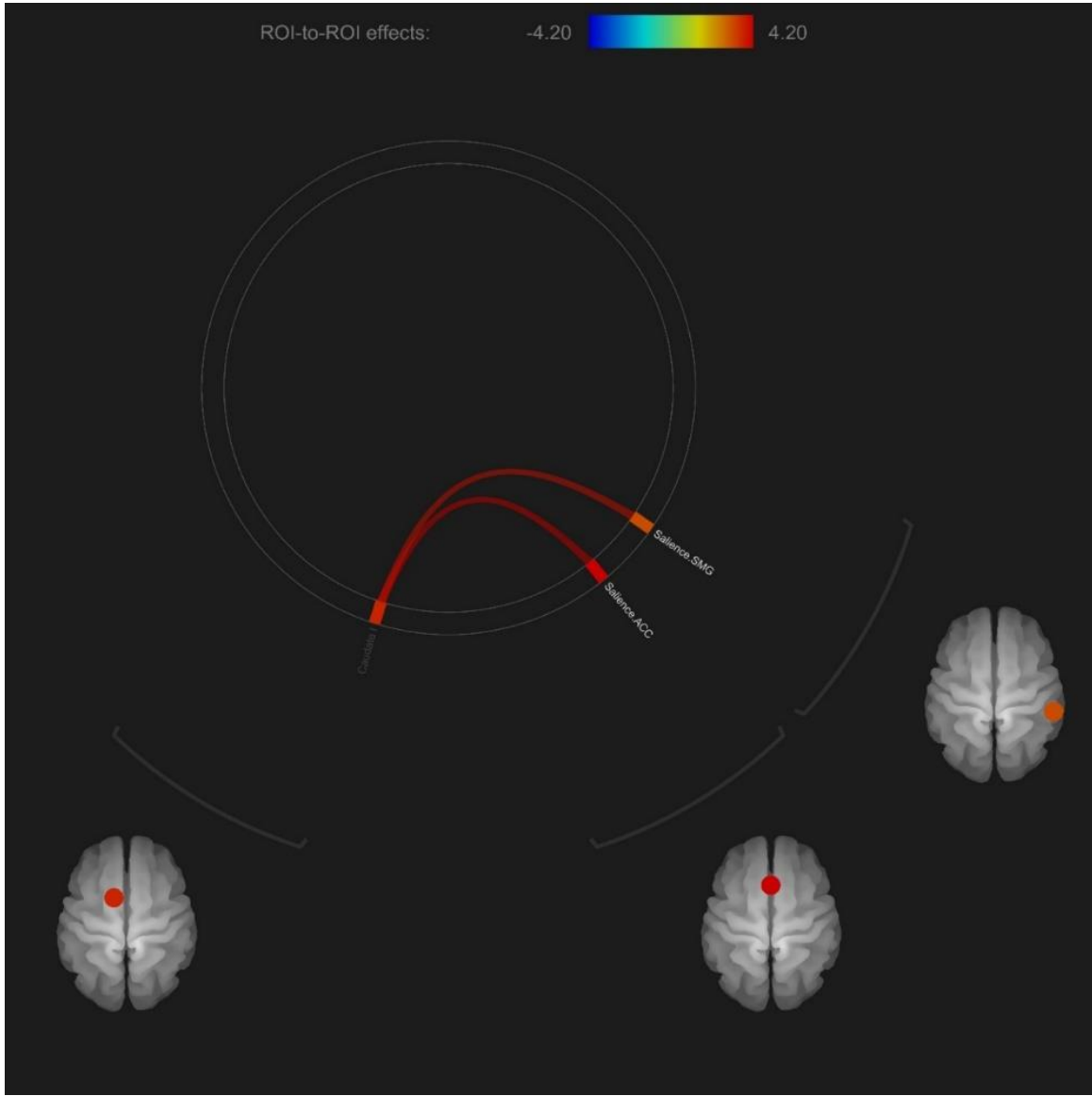
Şekil 8. Kelime Türetme Testi Dorsal Dikkat Ağı ROI-ROI Analizinde, sol interkalkarin korteks ( $p\text{-FDR}=0,0001$ ), sağ ( $p\text{-FDR}=0,0003$ ) ve sol suprakalkarin girus ( $p\text{-FDR}=0,0010$ ) ve sol hipokampal girusta ( $p\text{-FDR}=0,0013$ ) HKY grubunda azalmış bağlantısallık gözlemlenmiştir.

#### 4.2.2.3. Görsel Oddball Testi ROI-ROI Analizleri

ROI-ROI analizlerinde Saliency ağında supramarginal girus (p-FDR= 0.0472) ve anterior singulate girus (p-FDR= 0.0253) ile sol kaudat girus bağlantısallığı kontrol grubunda aktivite artışı gözlemlenmiştir (Tablo 10 Şekil 8).

|                                                                      | p-düzeltilmemiş | p-FDR  |                                                  |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------|--------|--------------------------------------------------|
| • <i>Saliens</i> ağı<br><i>supramarginal girus</i>                   | 0.2555          | 0.6966 | F (8)(27) = 1,37<br>Intensity = 3,97<br>Size = 1 |
| Sol kaudat girus                                                     | 0.000           | 0.0472 | T (34) = 3,97                                    |
| • <i>Saliency</i> ağı<br><i>anterior Singulate</i><br><i>korteks</i> | 0,5286          | 0,6966 | F (8)(27) = 0,9<br>Intensity = 4,20<br>Size = 1  |
| Sol kaudat girus                                                     | 0,0002          | 0,0253 | T (34) = 4,20                                    |

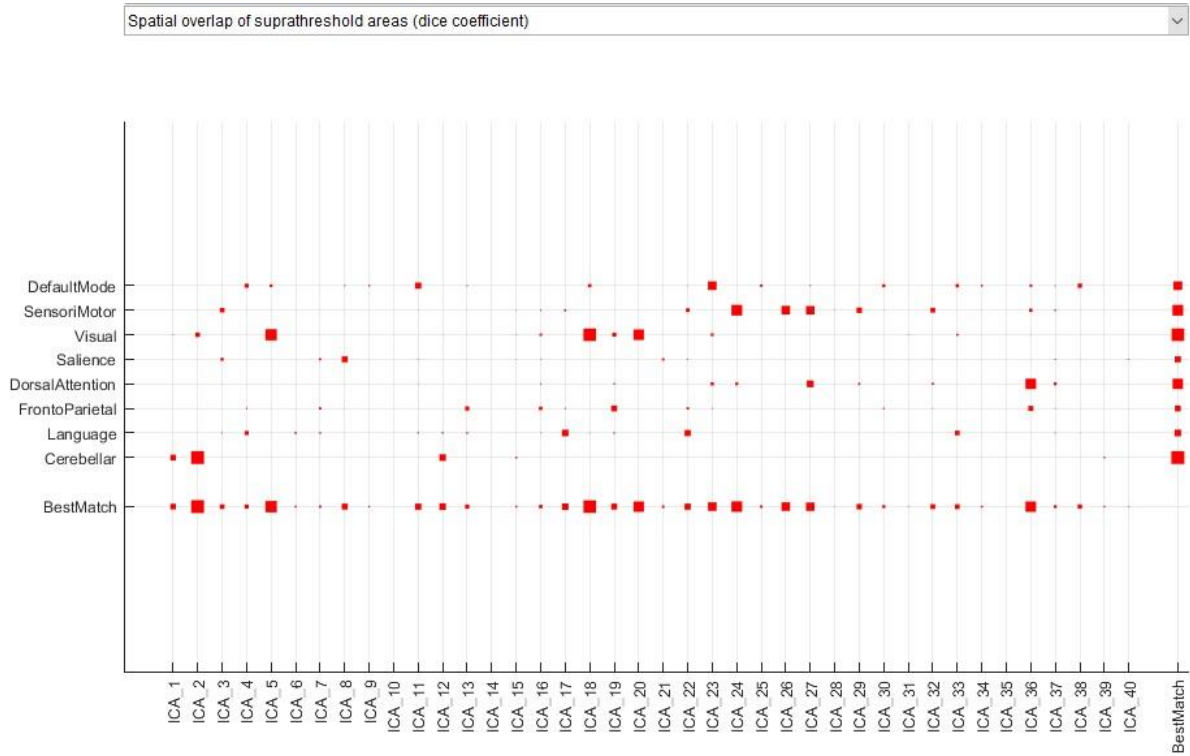
Tablo 10. Görsel Oddball Testi Saliency Ağı ROI-ROI Analizi İstatistiksel Bulguları



Şekil 9. Görsel Oddball testi Saliens Ağı ROI-ROI Analizinde supramarginal girus ( $p\text{-FDR}=0,0472$ ) ve nükleus akumbens'in ( $p\text{-FDR}=0,0253$ ) sol kaudat girus ile bağlantısallığında HKY grubunda azalma gözlemlenmiştir.

#### 4.2.3 Bağımsız Bileşen Analizleri (Independent Component Analysis)

Standart tanımlı 40 Bağımsız Bileşen ile analizler tamamlanmıştır. Yapılan analizlerin hangi network üzerinde ne kadar anlamlı olduğu “Dice Coefficient” yöntemi ile analiz edilmiştir. (Şekil 9) Elde edilen sonuca göre en yüksek eşleşen analizler çalışmamızda değerlendirilmiştir.



Şekil 10. “Dice Coefficient” Yöntemi aynı vokseller üzerinde zamana bağlı aktivasyon değişikliğini de hesaba katan bir denklem olması sayesinde hangi IC’nin Hangi Ağda Belirleyici Olduğunun Değerlendirilme olanağı sağlar.

#### 4.2.3.1 Dinlenim Hali Bağımsız Bileşen Analizleri

Yapılan analizlerde 5-21-27-28-31-33-36 IC’lerde aktivasyon alanları bulunmuştur. Dice Coefficiency’ye göre Görsel ağı içeren 5 nolu IC, Dorsal dikkat ağı ve Fronto parietal ağı içeren 36 nolu IC sonuçları anlamlı görülmüştür.

5 Nolu bağımsız Bileşende sağ lateral oksipital korteks superior ve inferior kısım, sağ angular girus ve middle temporal girus, sağ temporookspital kısmının HKY grubunda artmış aktivite oluşturduğu gözlemlenmiştir. (p-FDR= 0,008027)

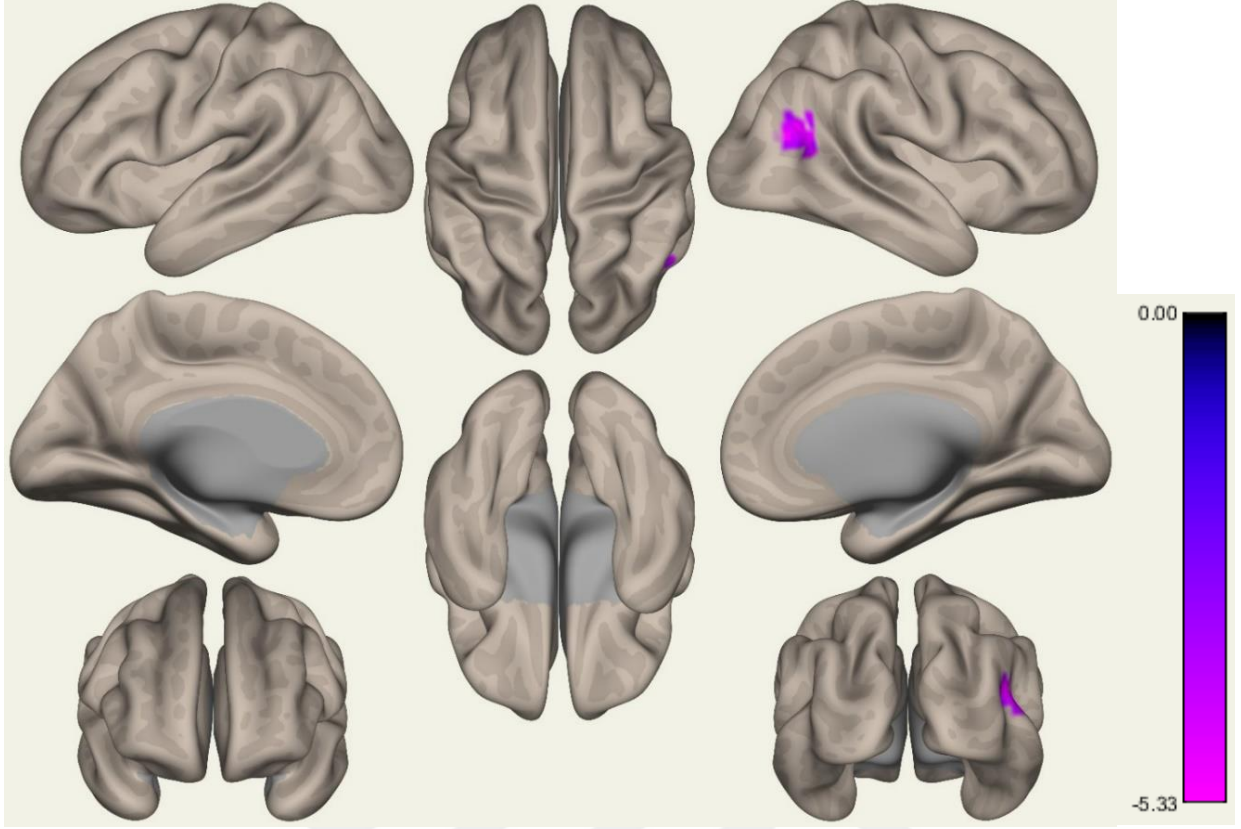
36 nolu bağımsız Bileşenin ise bilateral talamus ve kaudate nükleusta HKY grubunda azalmış aktivitesi gözlemlenmiştir. (p-FDR= 0,00160)

| <b>Koordinatlar (x, y, z)</b> | <b>Voksel Boyutu</b> | <b>p-FDR (Boyut)</b> |
|-------------------------------|----------------------|----------------------|
| +46 -62 +20                   | 296                  | 0.008027             |

Tablo 11. Dinlenim Hali 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri

| <b>Alan</b>                                     | <b>Kapsadığı ROI Yüzde</b> | <b>Voksel Büyüklüğü</b> |
|-------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------|
| Sağ Lateral Oksipital Korteks, superior kısım   | %2                         | 115                     |
| Sağ Lateral Oksipital Korteks, İnferior Kısım   | %3                         | 55                      |
| Sağ Angular Girus                               | %3                         | 47                      |
| Orta Temporal Girus, Sağ Temporooksipital Kısım | %4                         | 42                      |

Tablo 12. Dinlenim Hali 5 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Eşleşmeleri



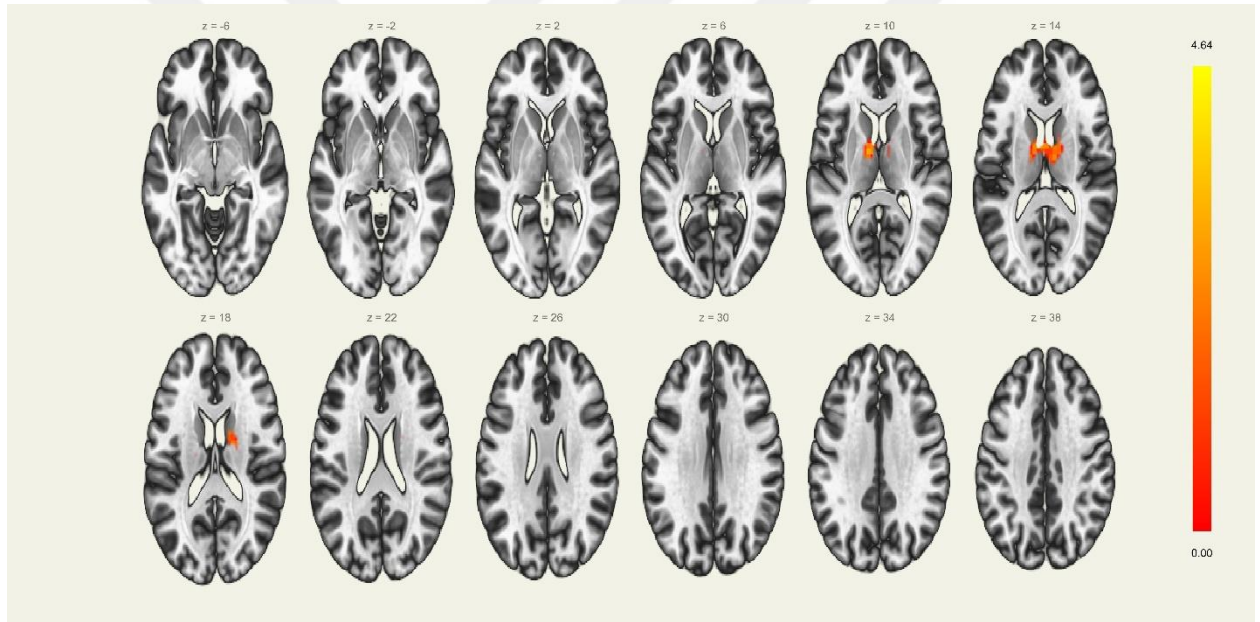
Şekil.11 Dinlenim Hali 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizinde sağ lateral oksipital korteks superior kısım, inferior kısım, sağ angular girus, orta temporal girus, sağ temporooksipital kısım HKY grubunda artmış aktivite göstermiştir. ((p-FDR=0,00827)

| Koordinatlar (x, y, z) | Voksel Boyutu | p-FDR (Boyut) |
|------------------------|---------------|---------------|
| -10 -06 +08            | 496           | 0.001060      |

Tablo 13. Dinlenim Hali 36 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri

| Alan        | Kapsadığı ROI Yüzde | Voksel Büyüklüğü |
|-------------|---------------------|------------------|
| Sol talamus | %7                  | 98               |
| Sağ talamus | %7                  | 91               |
| Sağ kaudate | %9                  | 46               |
| Sol kaudate | %7                  | 36               |

Tablo 14. Dinlenim Hali 36 Nolu Bağımsız Bileşen Roi Eşleşmeleri



Şekil 12. Dinlenim Hali 36 Nolu Bağımsız Bileşen Analizimde sağ ve sol Talamus, sağ ve sol kaudate nükleusun aktivitesinde HKY grubunda azalma gözlemlenmiştir. (p-FDR= 0.001060)

#### 4.2.3.2 Kelime Türetme Testi Bağımsız Bileşen Analizleri

Yapılan analizlerde 5-14-17-21-31-33-38 IC’lerde aktivasyon alanları bulunmuştur. Dice Coefficiency’ye göre görsel ağı içeren 5 nolu IC ve dil ağını içeren 33 nolu IC sonuçları anlamlı görülmüştür.

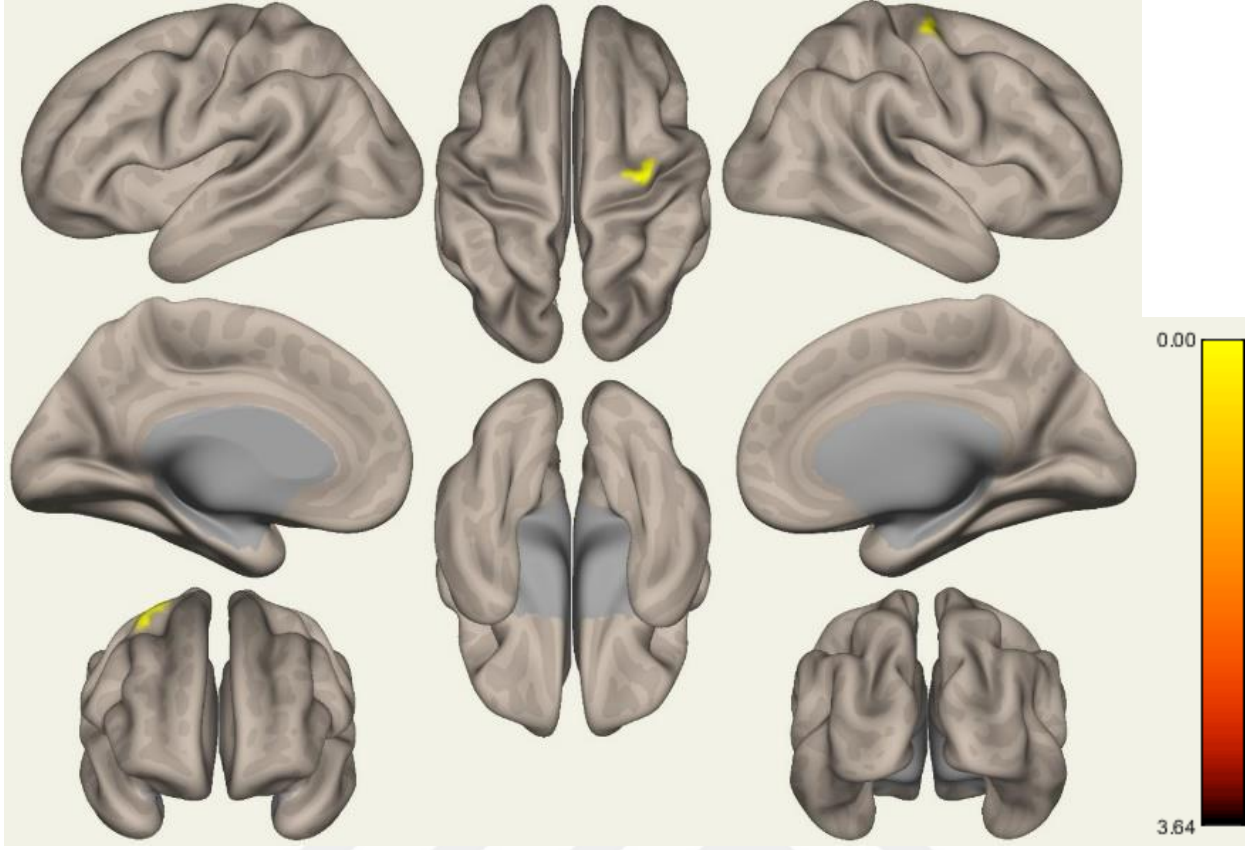
Çalışmamızda bağımsız Bileşen analizinde 7 bağımsız Bileşende aktivite değişikliği anlamlı bulunmuş olup; Dice coefficient'ye göre görme alanının fonksiyonelliğini tanımlayan 5 nolu bağımsız Bileşende (p-FDR= 0.009400) sol presantral girus (Toplam alanın %5'i, 209 voksel), sağ sup frontal girus (Toplam alanın %2'si, 55 voksel), Sağ orta frontal girus (Toplam alanın %1'i, 20 voksel) (Tablo 15-16, Şekil7- 17).

| Koordinatlar (x, y, z) | Voksel Boyutu | p-FDR (Boyut) |
|------------------------|---------------|---------------|
| +30 -10 +64            | 295           | 0.009400      |

Tablo 15. Kelime Türetme Testi 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri

| Alan                       | Kapsadığı ROI Yüzde | Voksel Büyüklüğü |
|----------------------------|---------------------|------------------|
| Sol Presantral Girus       | %5                  | 209              |
| Sağ Superior Frontal Girus | %2                  | 55               |
| Sağ Orta Frontal Girus     | %1                  | 20               |

Tablo 16. Kelime Türetme Testi 5 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Eşleşmeleri



Şekil 13. Kelime Türetim Testi 5 Nolu Bağımsız Bileşen Analizinde sol presentral girus, sağ superior frontal girus ve sağ orta frontal girusun HKY grubunda aktivitesinde azalma gözlemlenmiştir (p-FDR= 0.009400).

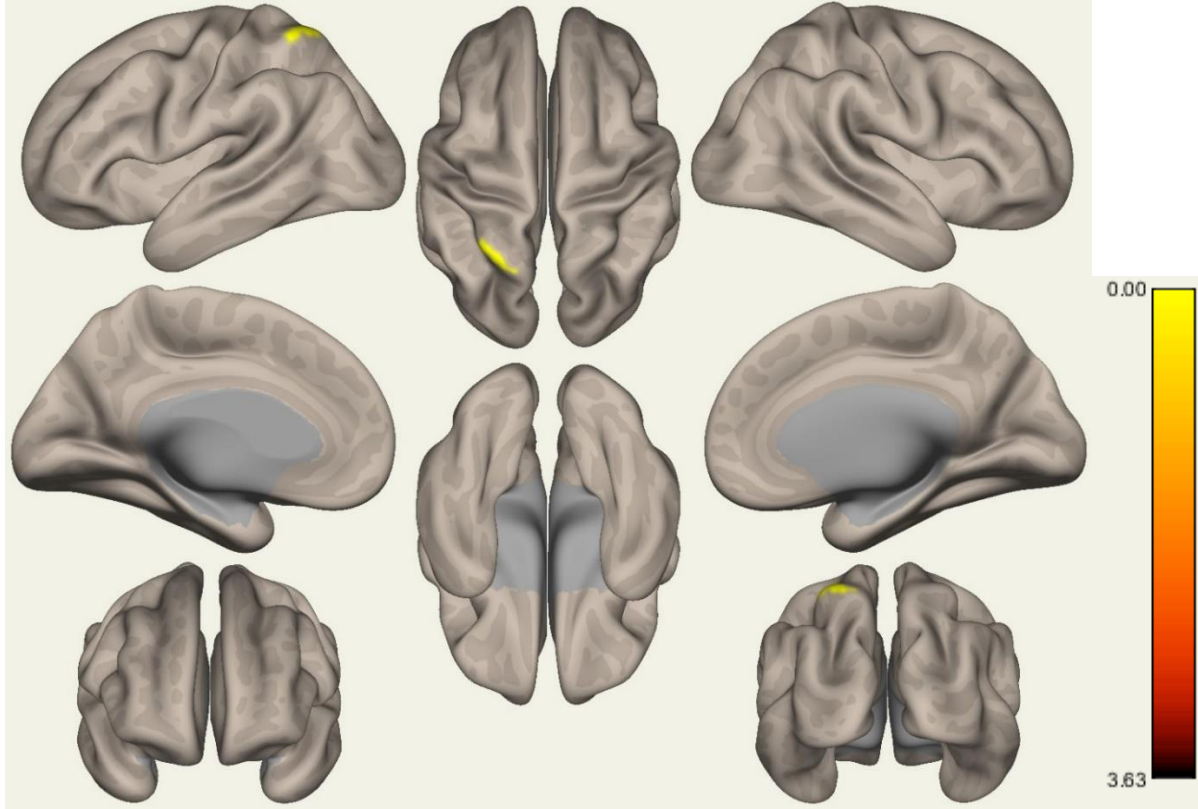
Dil ağının fonksiyonelliğini kapsayan 33 nolu Bileşende (p-FDR= 0.023983) sol lateral oksipital korteks superior kısım (Toplam alanın %3'ü, 131 voksel), sol sup. Parietal lobul (Toplam alanın %7'si, 107 voksel) olmak üzere elde edilen verilerin gerçek veriyi karşılayıcı olduğu tespit edilmiştir [34] (Tablo 17-18, Şekil 18).

| Koordinatlar (x, y, z) | Voksel Boyutu | p-FDR (Boyut) |
|------------------------|---------------|---------------|
| -26 -62 +64            | 265           | 0.023983      |

Tablo 17. Kelime Türetim Testi 33 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri

| Alan                                          | Kapsadığı ROI Yüzde | Voksel Büyüklüğü |
|-----------------------------------------------|---------------------|------------------|
| Sol Lateral oksipital korteks, superior kısım | %3                  | 131              |
| Sol superior parietal lobul                   | %7                  | 107              |

Tablo 18. Kelime Türetme Testi 33 Nolu Bağımsız Bileşen Roi Eşleşmeleri



Şekil 14. Kelime Türetme Testi 33 Nolu Bağımsız Bileşen Analizinde sol lateral oksipital korteks superior kısmı ve sol superior parietal lobul'un aktiviteleri HKY grubunda azalmış olarak bulunmuştur. (p-FDR= 0.023983)

#### 4.2.3.3 Görsel Oddball Testi Bağımsız Bileşen Analizleri

Yapılan analizlerde 13-20 ve 34 IC'lerde aktivasyon alanları bulunmuştur. Dice coefficient'ye göre yapılan değerlendirmede görsel ağı tanımlayan 20 nolu IC sonuçları anlamlı görülmüştür.

20 nolu alanın görsel ağı tanımladığı görülmüş ve o alanın analizleri çalışmaya dahil edilmiştir. Bu Bileşende sol superior parietal lobul (toplam alan %14, 203 voksel) (p-FDR= 0.013534), sağ frontal kutup (toplam alan %1, 72 voksel) (p-FDR= 0.029456), sağ frontal orbital

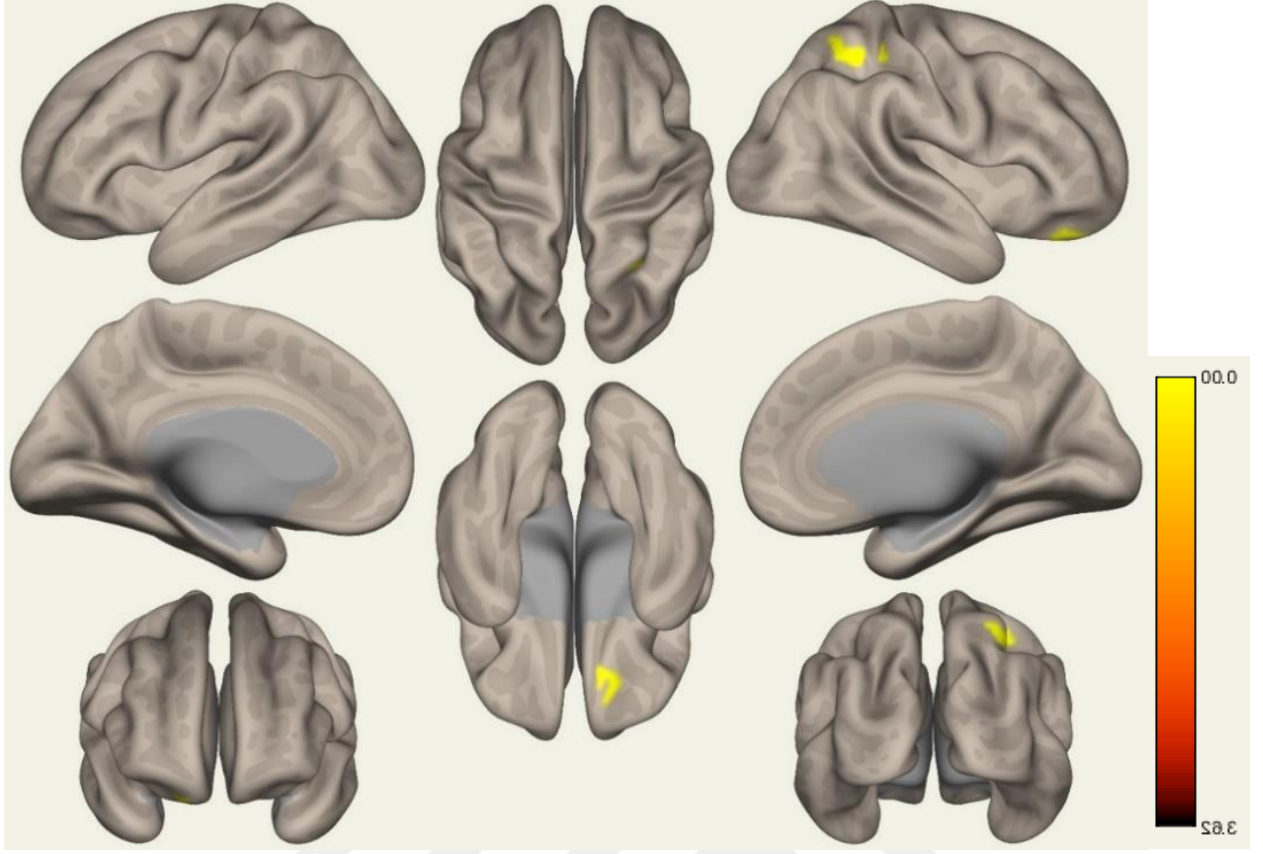
korteks (toplam alan %2, 22 voksel)(p-FDR= 0.029456), sağ postsantral girus (toplam alan %0, 13 voksel) (p-FDR= 0.013534), supramarginal girus sağ posterior kısım (toplam alan %1, 9 voksel) (p-FDR= 0.013534), lateral oksipital korteks, sağ superior kısım (toplam alan %0, 4 voksel) (p-FDR= 0.074205), sağ angular girus (toplam alan %0, 4 voksel) (p-FDR= 0.074205) kontrol grubunda artmış aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir (Tablo 19-20, Şekil 19).

| Koordinatlar (x, y, z) | Voksel Boyutu | p-FDR (Boyut) |
|------------------------|---------------|---------------|
| +42 -46 +52            | 248           | 0.013534      |
| +32 +32 -26            | 171           | 0.029456      |

Tablo 19. Görsel Oddball Testi 20 Nolu Bağımsız Bileşen Analizi Verileri

| Alan                                          | Kapsadığı ROI Yüzde | Voksel Büyüklüğü |
|-----------------------------------------------|---------------------|------------------|
| Sol superior parietal lobul                   | %14                 | 203              |
| Sağ frontal kutup                             | %1                  | 72               |
| Sağ frontal orbital korteks                   | %2                  | 22               |
| Sağ postsantral girus                         | %0                  | 13               |
| Sağ posterior kısım, supramarginal girus      | %1                  | 9                |
| Sağ süperior kısım, lateral oksipital korteks | %0                  | 8                |
| Sağ angular girus                             | %0                  | 4                |

Tablo 20. Görsel Oddball Testi 20 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Eşleşmeleri



Şekil 15. Görsel Oddball testi 20 Nolu Bağımsız Bileşen ROI Analizine göre sağ frontal kutup, sağ frontal orbital korteks, (p-FDR=0,029456), sol superior parietal lobul, sağ postsantral girus, supramarginal girus sağ posterior kısmı, lateral oksipital korteks sağ süperior kısmı ve sağ angular girusta (p-FDR= 0,013534) HKY grubunda anlamlı ölçüde aktivite azalışı gözlemlenmiştir.

#### 4.2.4 Dinamik Bağımsız Bileşen Analizleri

Dinamik Bağımsız Bileşen Analizlerinde bağımsız Bileşenlerden elde edilen voksellerin bağlantısallığı değerlendirilmektedir. Elde edilen voksellerin roi karşılıkları alınarak bu roilerin bağlantısallığı ölçülür.

##### 4.2.4.1 Dinlenim Hali Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi

Dinlenim hali analizlerinde anlamlı bir sonuç görülmemiştir.

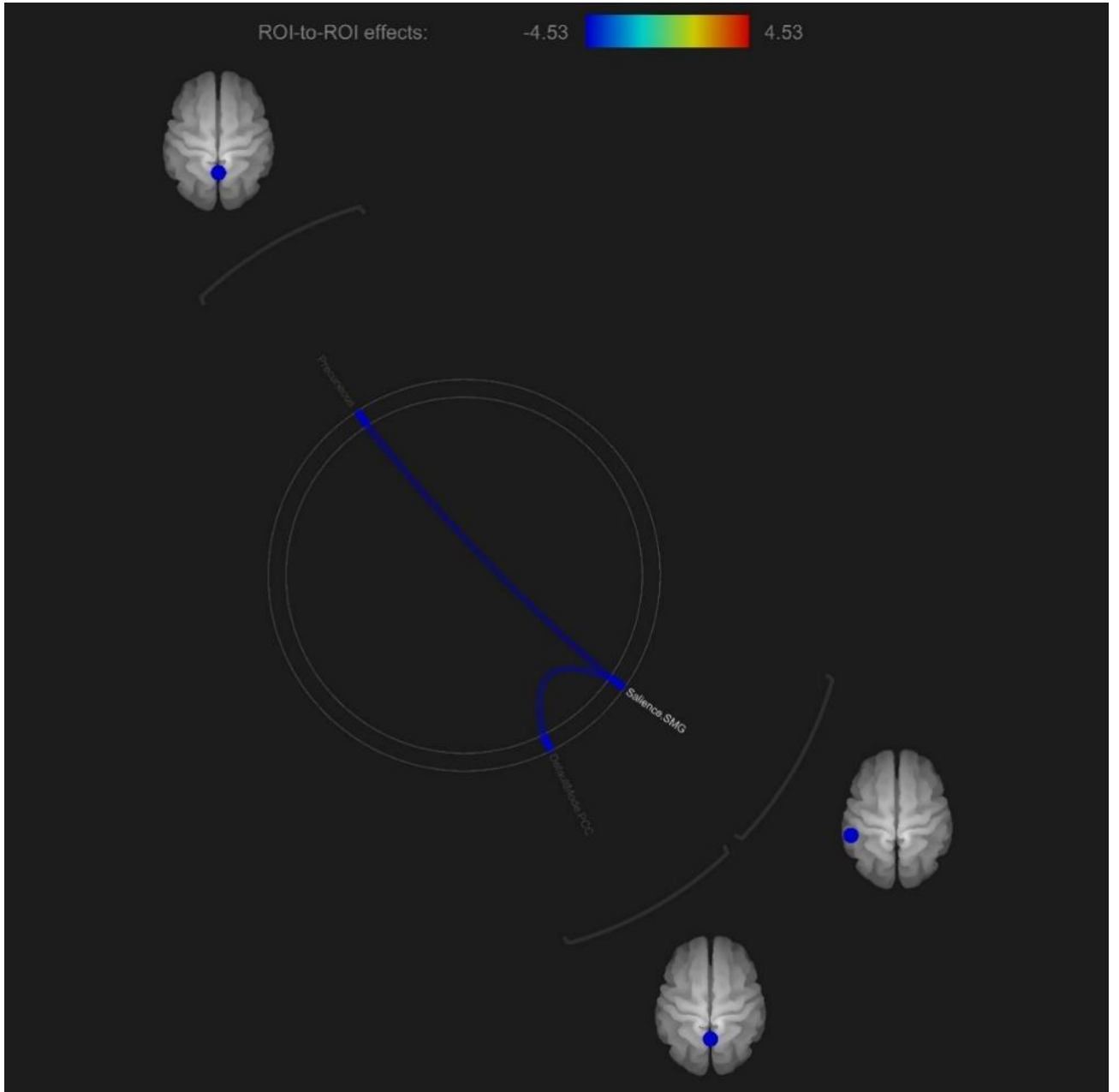
##### 4.2.4.2 Kelime Türetme Testi Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi

Dinamik bağımsız Bileşen analizlerinde ise HKY grubunun Salience ağında supramarginal girus Tohumunun hem prekuneus hem de supramarginal girusun kendi içinde bağlantısallığında aktivitenin artmış olduğu gözlemlenmiştir (p-FDR= 0.0087) (Tablo 21, Şekil 20).

|                                                                                                     | <b>p-düzeltilmemiş</b> | <b>p-FDR</b> |                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|--------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Saliens ağı</i><br/><i>supramarginal girus</i></li> </ul> | 0.8654                 | 0.8739       | F (8)(27) = 0,47<br>Intensity = 8,91<br>Size = 2 |
| Precuneus                                                                                           | 0.0001                 | 0.0087       | T (34) = -4,53                                   |
| Salience.SMG -(136)                                                                                 | 0.0001                 | 0.0087       | T (34) =-4.38                                    |

Tablo.21 Kelime Türetme Testi Salience Ağı Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi İstatistikleri





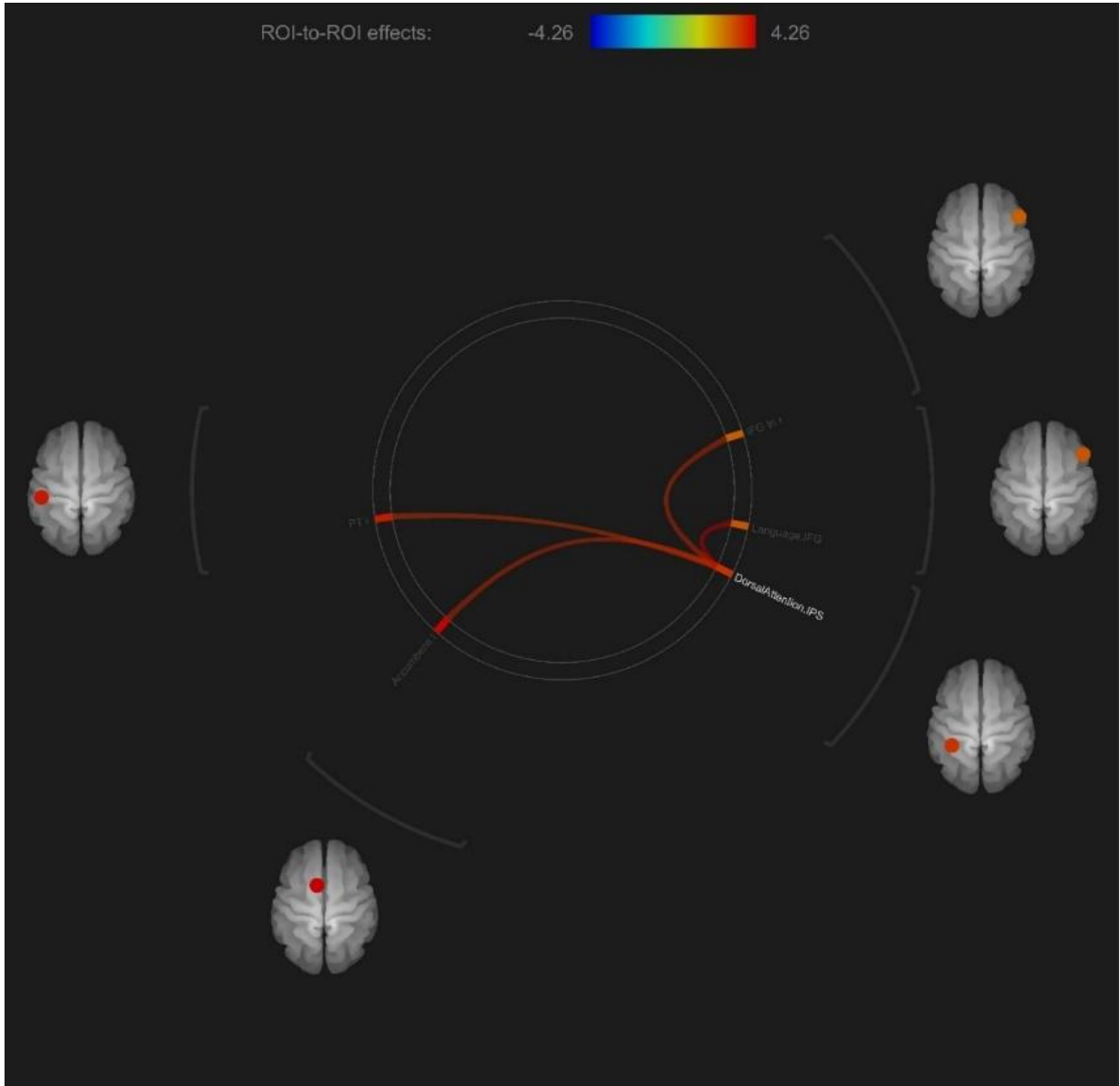
Şekil 16. Kelime Türetme Testi Salience Ağı Dinamik Bağımsız Bileşen Analizinde supramarginal girus hem kendi içinde hem de precuneus ile HKY grubunda anlamlı ölçüde bağlantısallık artışı gözlemlenmiştir. (p-FDR= 0,0087)

#### 4.2.4.3. Görsel Oddball Testi Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi

Dinamik bağımsız Bileşen analizi sonuçlarında ise dorsal dikkat ağının kontrol grubunda inferior frontal girus pars lingua, (p-FDR= 0,0247) sol nükleus akkumbens (p-FDR= 0,0395), inferior frontal girus pars triangularis (p-FDR= 0,0395), ve sol planum temporale (p-FDR= 0,0445), alanlarında bağlantısallığının yüksek olduğu gözlemlenmektedir (Tablo 22, Şekil 21).

|                                                                                                  | <b>p-düzeltilmemiş</b> | <b>p-FDR</b> |                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------|---------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Dorsal Dikkat Ağı Intra parietal Sulkus</i></li> </ul> | 0.4983                 | 0.4983       | F (8)(27) = 0,94<br>Intensity = 15,29<br>Size = 4 |
| Dil, IFG                                                                                         | 0.0002                 | 0.0247       | T (34) = 4,26                                     |
| Akkumbens, sol                                                                                   | 0.0007                 | 0.0395       | T (34) = 3,74                                     |
| IFG, pars triangularis                                                                           | 0,0007                 | 0,0395       | T (34) = 3,71                                     |
| Planum Temporale, sol                                                                            | 0,0011                 | 0,0445       | T (34) = 3,57                                     |

Tablo 22. Görsel Oddball Testi Dinamik Bağımsız Bileşen Analizi istatistikleri



Şekil.17. Görsel Oddball Dinamik Bağımsız Bileşen Analizlerinde dorsal dikkat ağı ile bağlantısallık analizinde IFG dil alanı (p-FDR= 0,0247), sol nükleus akkumbens (p-FDR= 0,0395), IFG pars triangularis (p-FDR= 0,0395), sol planum temporale (p-FDR= 0,0445) alanlarının bağlantısallığında HKY grubunda azalma gözlemlenmiştir.

## 5.TARTIŞMA

Bu çalışmada hafif kognitif bozukluğu (HKY) olan bireylerle sağlıklı kontrollere, görsel oddball ve kelime türetme paradigmaları kullanarak ve dinlenme halinde fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRG) ile hafif kognitif bozuklukla ilişkili işlevsel değişiklikler araştırılmış; elde edilen bulguların istatistiksel yöntemlerle anlamlılıkları değerlendirilmiş ve görev tabanlı fMRG bulgularının hastaların gelişen semptomları ile yakınlığı değerlendirilmeye çalışılmıştır.

Çalışmamızda HKY grubunda AH için altın standart olan olağan durum ağında gözlenen aktivite artışı görülmemiştir. Diğer araştırmalardan elde edilen veriler incelediğinde de HKY de bu paradigmanın tam olarak gözlenmediği, bu nedenle AH 'de altın standart olarak tanımlanan bu durumun HKY da geçerliliği kanıtlanmadığı görülmektedir. Elde ettiğimiz bulgular da HKY'de bu altın standartın geçerli olmadığını göstermektedir [65].

Elde ettiğimiz bulgular ışığında ise genel olarak HKY grubunda aktivite azalışı gözlemlenmiştir. Bu aktivite azalışı ve yavaşlama klinik olarak da gözlemlenen ve MMSE'de de gözlemlenebilen bir durum olduğundan tezimizi desteklemektedir.

Elde edilen bulgular değerlendirildiğinde ROI to ROI analizlerinde de dinlenme halinde salience ağının supramarginal girusu ile sol talamus 'un HKY grubunda anlamlı olarak aktivite azalması gözlemlenmiştir (p-FDR= 0.0459).

Ayrıca yapılan bağımsız bileşen analizlerinde 40 bileşenden 7'sinde anlamlı veri bulunmuş. Elde edilen veriler Dice katsayısı ile tanımlı ağların ne kadarını kapsadığı incelenmiş ve neticesinde 36 nolu bağımsız bileşenden elde edilen verilerin dorsal dikkat ağının fonksiyonelliğini tanımladığı belirlenmiştir [34]. Alınan verilere göre sol talamus (toplam alanın %7'si, 98 vokselle), sağ talamus (toplam alanın %7'si, 91 vokselle), sağ kaudat nükleus (toplam alanın %9'u, 46 vokselle), sol kaudat nükleuslarda (toplam alanın %9'u, 36 vokselle) kontrol grubunda artmış aktivite gözlemlenmiştir (p-FDR= 0.001060).

5 nolu bağımsız Bileşen analizlerinin ise görme ağının fonksiyonelliğini tanımladığı belirlenmiştir. Alınan verilere göre sağ lateral oksipital korteks superior (toplam alanın %2'si, 115 vokselle) sağ lateral oksipital korteks inferior (Toplam alanın %3'ü, 55 vokselle), sağ angular girus (toplam alanın %3'ü, 47 vokselle) olmak üzere HKY grubunda artmış aktivite gözlemlenmiştir (p-FDR= 0.008027).

Yapılan çalışmalar HKY grubunda dinlenme halinde talamus ve kaudat nükleus aktivitesinde sağlıklı kontrollere göre azalma olduğunu göstermektedir [56, 66]. Bu durum

öğrenmenin ve işlevsel inhibisyonun iki önemli ögesinde de aktivite azalması olduğunu tanımlamaktadır. HKY grubunda daha aktif gözükten alanların daha çok oksipital kortekse ait alanlar olması ise daha çok kompanzasyon mekanizması olarak değerlendirilebilmektedir.

Elde edilen bu verilere göre, HKY grubunda kelime türetme testi sırasında prekuneus, singulate girus, interkalkarine korteks, suprakalkarine korteks 'in aktivite azalışının bu bölgenin görsel kelime tanıma ile ilişkili olması ve kelime işlemlerini yürütüyor olması sebebiyle; burada görülen aktivite azalışı HKY'nin doğası ile uyumlu görülmüştür [67]. Aynı şekilde oksipital kortekste ve frontal alanlar, lingual girus, sol parietal lobul ve hipokampal girusta da görülen bu azalma bireylerin test sırasında da ifade ettikleri gibi zorlandıklarını göstermektedir. Özellikle dorsal dikkat ağında görülen bu azalma yapılan diğer araştırmalarda da görüldüğü gibi AH dönüşüm süreci içerisinde dorsal dikkat ağındaki aktivitedeki azalmanın HKY'de dikkat edilmesi gereken bir değişken olduğunu tanımlamaktadır [68, 69]. Dikkat çekici bir diğer değer olarak salience ağının HKY grubunda daha aktif olması ise hem başarısızlık korkusu etkisi ile kişilerin duygusal stres yaşadıklarını, hem de dorsal dikkat ağının eksikliğini kapatmak için daha çok aktivite gösterdiğini tanımlamaktadır.

Görsel oddball testi bulguları değerlendirdiğimizde; sağ frontal kutup, sağ frontal orbital korteks, sağ postsantral girus alanlarının HKY grubunda daha az aktivite göstermesi ve bu alanların esasen kognitif işleme süreçlerine hâkim olması nedeniyle bu alanlardaki azalma test performansları ile uyumlu görülmektedir [63]. Ayrıca nükleus akkumbensde görülen HKY grubundaki aktivite azalışı da kompleks görevlerin uygulanmasında etkin olan bu alanın etkinliğinin azaldığını göstermektedir. Sol interkalkarine korteks, sol kuneal korteks, sol lingual girus, inferior frontal girus pars triangularis alanları ise genellikle sözel ve görsel süreçleri kontrol eden alanları tanımladığı ve bu alanların da HKY grubunun aktivitesinde azalma gözlenmesi sözel ve görsel süreçleri yansıtmaması amaçlanan bu testin kişilerdeki kognitif değişimi ortaya koyduğunu göstermektedir [64].

Görsel Oddball testi EEG görüntülemelerde p300 dalgasının etkilenmesinin araştırılmasında kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarda P300 dalgasının supramarginal girus, anterior singulat korteks, talamus ve parietal lobüller ile ilişkili olduğunun gösterilmesi ve Alzheimer, şizofreni gibi hastalıklarda da hem p300 dalgasının hem de saydığımız alanların etkilenmesi bizi HKY'de araştırmaya itmiştir [70, 71].

Daha önce EEG ile yapılan oddball çalışmalarında, tedavi altında olan AH hastalarında tedavi olmayanlara göre fronto-oksipital gama koherensi yüksek, parieto-oksipital gama koherensi düşük gözlenmiştir. Bu durumun bir telafi mekanizması olarak ya da inhibitör nöronların hasar

görmesinden kaynaklandığı düşünülmüştür. fMRG bulgularımızın da bu fronto-okspital bağlantısallığı yansıması oddball testinin bu alanlardaki değişimleri tanımlama yeteneğini göstermektedir [62].

EEG-MRG çalışmasında ise AH-HKY grubu karşılaştırılması ve sınıflandırılmasında makine öğrenmesi de kullanılmış; HKY grubu sağlıklı kontrol grubundan sadece sol temporal ve hipokampal alanlarda farklı olduğu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda bu bulgulara paralel olarak dinlenim hali analizlerinde temporal bölgede HKY grubunda aktivite azalması gözlemlenmiştir. Ayrıca temporoparietal alanlarda olan teta dalgalarının hastalığın seyri ile ilişkili olduğu görülmüş, görsel oddball testi sırasında gözlemlediğimiz temporoparietal bölgelerdeki aktivite azalışı ile paralel bulgular elde edilmiştir [72].

EEG-yapısal MRG çalışmalarında AH ve HKY ayırt edici bulguları arasında temporoparietal bölgede azalma gözlemlenmiş, özellikle EEG’de var olan teta dalgalarındaki değişiklik ve MRG’deki atrofiler bu şekilde yorumlanmıştır. Ayrıca Frontal ve santral alanlardaki alfa dalgalarının da oddball testi için spesifik olduğu geniş vaka serileri ile tanımlanmıştır. Oddball testi sırasında elde ettiğimiz Frontal aktivite değişiklikleri ile temporoparietal bağlantısallıktaki azalma ve bu alanlardaki tohum aktivitesinde de gözlemlenen azalma bu çalışmalar ile paralellik göstermektedir [71].

Bu veriler çerçevesinde yapılan analizlerimizin genel olarak HKY grubunda bir aktivite azalmasını gösterdiği, özellikle verilen göreve bağlı daha belirgin ve daha spesifik lokasyonlarda görülen bu aktivite azalmasının HKY tanı sürecinde klinisyene yol gösterici olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca dinlenim halinde kişinin gözünü kapatıp kapatmaması veya düşünmesine engel olamadığımızı varsaydığımızda görev tabanlı yapılan analizlerin HKY grubundaki azalmayı daha net gösterebildiğini açıkça söyleyebilmekteyiz.

İlerleyen araştırmalarda ise alınan datanın Z değerlerinin ROC analizi sonuçlarının elde edilmesi elde edilen verinin karşılaştırılmasını ve kliniğe yansımaları kolaylaştıracaktır. ROC analizine kıyasla Discriminant Function Analysis (ayırt edici fonksiyon analizi) benzeri makine öğrenme teknolojileri elde edilen verinin klinik içinde anlamlılığının daha net ifade edilmesini sağlayacaktır.

Bu çalışmada fMRG ile yapılan görev tabanlı ve dinlenim hali kayıtlarının elde edilen analiz yöntemleri ile HKY’nin sürecini anlamlandırmada ve erken tespitinde normal popülasyondan farklılıklarının gözlemleyebileceğimizi değerlendirme imkânı bulduk. Elde ettiğimiz sonuçlar birçok araştırma ile paralellik göstermesinin yanı sıra elde edilen bilgilerin

sentezi olarak da görülebilir. Ayrıca araştırmamızda HKY için DMN'nin izlenmesinin AH 'deki gibi bir altın standart olmadığını yine birçok çalışmada belirtildiği gibi çalışmamızda da gözlemledik. Görev tabanlı analizlerin kognitif yükü daha çok olması nedeniyle elde ettiğimiz verilerin dinlenme hali testlerine göre HKY'de daha anlamlı ve incelikli olduğunu göstermektedir.

Hafif kognitif yıkım grubunda olağan durum ağında anlamlı aktivite azalışının olmamasına karşın diğer çalışmalarda da gösterildiği gibi gözlediğimiz talamus ve kaudat nükleuslarda dinlenme halinde HKY grubundaki aktivite azalışı kognitif yıkımın bir göstergesidir.

Kelime türetme testinde saptanan dorsal dikkat ağı ve fronto-parietal aktivitelerde HKY grubunda olan azalma, dinamik bir süreci ortaya koyduğunu yansıtmaktadır. Diğer araştırmalara paralel olarak dorsal dikkat ağındaki bu azalma AH ve HKY gruplarında görülmekte olup, AH grubunda DMN aktivitesinin artmasının DAN aktivitesinde var olan azalmaya bağlı olduğu da öngörülmektedir.

Çalışmamızda literatürde ilk kez HKY grubunda fMRG'de görsel oddball paradigması ile görsel, dil ağı ve kompleks asosiyasyon alanlarında gözlemlenen aktivite azalması bu paradigmanın HKY tanısına yardımcı olduğunu göstermektedir. Nükleus akkumbens, interkalkarine korteks ve inferior frontal girus çerçevesinde gözlemlediğimiz nöral aktivite değişimleri bu testin özellikle kompleks asosiyasyon faaliyetlerini tanımladığını göstermektedir.

Ayrıca son zamanlarda yapılan araştırmalarda gözlemlenen bazal ganglionlardan ve beyin sapında elde edilen verilerin HKY tanısında ayırt edici olduğu belirtilmektedir. Subkortikal hipoaktivite olarak tanımlanan bu durum HKY tanısından çok daha önce elde edilen verilerin bize HKY'yi öngörebileceğimizi öne sürmektedir. Çalışmamızda da elde ettiğimiz veriler bazal ganglionların etkisine bir miktar ışık tutsa da araştırma sınırlılıklarında da bahsettiğimiz gibi beyin sapı ve serebellar alanların fMRG analizine dahil edilmemesi çalışmamızı sınırlandırmıştır.

Alzheimer hastalığında DMN'de görülen aktivite azalmasının HKY grubunda görülmemesi bu bulgunun daha ileri hastalık dönemlerde görülebileceğini düşündürmektedir.

Görev tabanlı fMRG analizlerinin HKY tanısında klinisyene yol gösterici olabileceği literatürdeki diğer çalışmalarda ve bizim çalışmamızdaki bulgularla ortaya konulmuştur.

## 6. SONUÇLAR

Bu çalışma, hafif kognitif bozukluğun (HKY) nörogörüntüleme alanında birçok yönden anlaşılmasını zenginleştiren önemli bulgular sunmaktadır. Görsel oddball ve kelime türetme paradigması gibi görev tabanlı fMRI analizleri, HKY grubunda beyin aktivitesindeki özgün değişiklikleri belirlemek için kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar, bu paradigmalardaki farklı aktivite desenlerinin HKY'nin erken tanısı ve ilerleyişinin anlaşılmasında kritik bir rol oynayabileceğini öne sürmektedir.

Görsel oddball testi sırasında HKY grubunda sağ frontal kutup, sağ frontal orbital korteks ve sağ postsantral girus gibi alanlarda aktivite azalışı gözlemlenmiştir. Bu azalmalar, karmaşık bilişsel işlevlerin azalmasıyla ilişkilendirilebilir ve aynı zamanda hastaların görev performansındaki zorlukları yansıtabilir. Özellikle nükleus akkumbensde görülen aktivite azalışı, ödül işleme ve motivasyonla bağlantılı olarak, kompleks görevleri yerine getirme kapasitesindeki azalmayı vurgulamaktadır.

Kelime türetme testi sırasında dorsal dikkat ağı ve dil ağı bölgelerinde HKY grubunda aktivite azalışı tespit edilmiştir. Bu bulgu, dil işleme yeteneklerindeki azalmayı ve dikkat süreçlerindeki zorlanmayı yansıtabilir. Dinamik bağımsız bileşen analizi sonuçları, dorsal dikkat ağının aktivite düşüklüğünün HKY'nin temel bir özelliği olduğunu desteklemektedir.

Dinlenim halinde yapılan analizlerde HKY grubunda talamus ve kaudat nükleuslarda aktivite azalışı gözlenmiştir. Bu azalmalar, kognitif yıkımın bir göstergesi olarak kabul edilebilir ve aynı zamanda nöral iletişimin bozulduğunu işaret edebilir. Görsel oddball testi sırasında temporoparietal bölgedeki aktivite azalışı, daha önce EEG-MRG çalışmalarında da tespit edilen teta dalgalarındaki değişikliklerle uyumlu olarak bulunmuştur.

Bu çalışmanın sonuçları, HKY'nin nörolojik altta yatan mekanizmalarını anlama sürecinde klinik uygulamalara değerli bir katkı sunmaktadır. Görev tabanlı fMRI analizleri, hastalık öncesi dönemde beyin aktivitesindeki çok hafif değişiklikleri tespit etmek ve hastalığın seyrini izlemek için kullanılabilecek etkili araçlar olarak görülmektedir. Ancak, bu çalışmanın sınırlılıklarını da göz önünde bulundurarak, daha geniş örneklem grupları ve farklı analiz yöntemleri kullanarak yapılacak gelecekteki araştırmaların bu bulguları doğrulaması gerekmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışma, HKY'nin nörolojik temellerini aydınlatmada fMRI'nin potansiyelini vurgulamaktadır. Bu bulgular, klinik uygulamalarda erken tanı ve tedavi stratejileri geliştirme konusunda önemli bir adım olabilir.

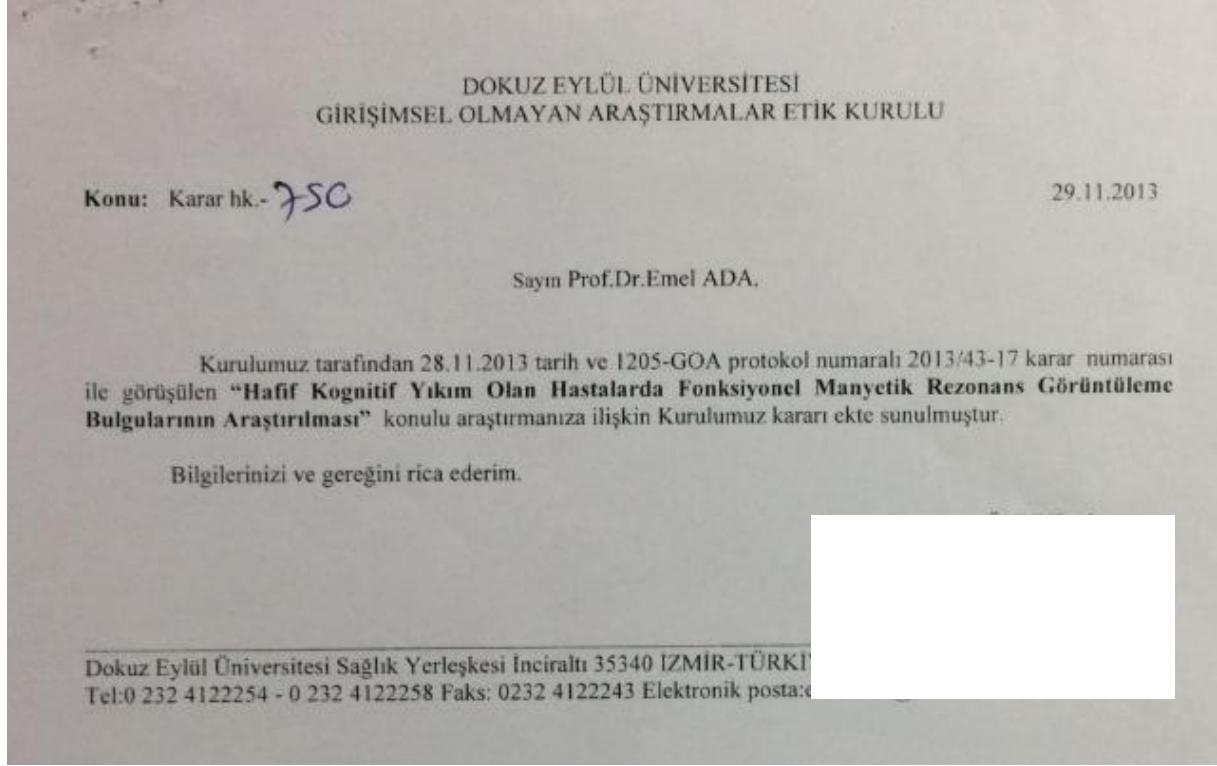
## 7.KAYNAKLAR

1. Hayashi, Y., et al., Alzheimer amyloid protein precursor enhances proliferation of neural stem cells from fetal rat brain. *Biochem Biophys Res Commun*, 1994. **205**(1): p. 936-43.
2. Akdmir, A., et al., [A comparison of implicit memory performance in mild cognitive impairment and Alzheimer type dementia patients]. *Turk Psikiyatri Derg*, 2007. **18**(2): p. 118-28.
3. Delacourte, A., et al., The biochemical pathway of neurofibrillary degeneration in aging and Alzheimer's disease. *Neurology*, 1999. **52**(6): p. 1158-65.
4. Johnson, S.C., et al., Activation of brain regions vulnerable to Alzheimer's disease: the effect of mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, 2006. **27**(11): p. 1604-12.
5. Price, J.L. and J.C. Morris, Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 1999. **45**(3): p. 358-68.
6. Schmitt, F.A., et al., "Preclinical" AD revisited: neuropathology of cognitively normal older adults. *Neurology*, 2000. **55**(3): p. 370-6.
7. Gauthier, S., et al., Mild cognitive impairment. *Lancet*, 2006. **367**(9518): p. 1262-70.
8. Petersen, R.C., Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin*, 2000. **18**(4): p. 789-806.
9. Bigler, E.D., et al., Dementia, asymmetry of temporal lobe structures, and apolipoprotein E genotype: relationships to cerebral atrophy and neuropsychological impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 2002. **8**(7): p. 925-33.
10. Jack, C.R., et al., Brain Atrophy Rates Predict Subsequent Clinical Conversion in Normal Elderly and Amnesic MCI. *Neurology*, 2005(65): p. 1227-1231.
11. Schall, R.I. and N.C. Fox, Longitudinal imaging in dementia. *Br J Radiology*, 2007. **2**(8): p. 92-98.
12. Eyler, L.T., et al., Resting State Abnormalities of the Default Mode Network in Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*, 2019. **70**(1): p. 107-120.
13. Matsuda, H., Cerebral blood flow and metabolic abnormalities in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 2001. **15**(2): p. 85-92.
14. Çelik, T., Multipl Skleroz (Ms) Hastalarında Motor Uyarılara Karşı Beyinde Oluşan Aktivite Değişikliklerinin Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG) İle Değerlendirilmesi. *Uzmanlık Tezi. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilimdalı*, 2008.
15. Mandzia, J.L., et al., Neural correlates of incidental memory in mild cognitive impairment: an fMRI study. *Neurobiol Aging*, 2009. **30**(5): p. 717-30.
16. Oyar, O. and U. Gülsoy, in *Tıbbi Görüntüleme Fiziği*. 2003, SDÜ: Isparta. p. 281-366.
17. Currie, S., et al., Understanding MRI: basic MR physics for physicians. *Postgraduate medical journal*, 2013. **89**(1050): p. 209-223.
18. Moratal, D., et al., k-Space tutorial: an MRI educational tool for a better understanding of k-space. *Biomedical imaging and intervention journal*, 2008. **1**(4).
19. Karakaş, H., Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme,. *Kognitif Nörobilimler*, 2008(45): p. 977-1012.
20. Turner, R., Howseman, A., Rees, G. E., Josephs, O., & Friston, K., et al., Functional magnetic resonance imaging of the human brain: data acquisition and analysis. *Experimental Brain Research*, 1998. **1-2**(123): p. 5-12.
21. Kundu, P., et al., Differentiating BOLD and non-BOLD signals in fMRI time series using multi-echo EPI. *Neuroimage*, 2012. **3**(60): p. 1759-1770.
22. R, G., *Physiological Principles of fMRI*, in *Clinical Functional MRI*. 2007, Springer. p. 17-19.
23. Petersen, S.E. and J.W. Dubis, The mixed block/event-related design. *Neuroimage*, 2012. **2**(62): p. 1177-1184.
24. Van Den Heuvel, M.P. and H.E.H. Pol, Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *European neuropsychopharmacology*, 2010. **20**(8): p. 519-534.
25. Grootenk, S., et al., Characterization and correction of interpolation effects in the realignment of fMRI time series. *NeuroImage*, 2000. **1**(11): p. 49-57.

26. Sladky, R., et al., *Slice-timing effects and their correction in functional MRI*. *Neuroimage*, 2011. **2**(58): p. 588-594.
27. Ciuciu, P., et al. *Outlier detection for robust region-based estimation of the hemodynamic response function in event-related fMRI*. 2004. 2nd IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: Nano to Macro.
28. Woolrich, M.W., et al., *Mixture models with adaptive spatial regularization for segmentation with an application to fMRI data*. *IEEE transactions on medical imaging*, 2005. **1**(24): p. 1-11.
29. Lindquist, M.A., J.M. LOH, and Y.R. Yue, *Adaptive spatial smoothing of fMRI images*. *Statistics and its Interface*, 2010. **1**(3): p. 3-13.
30. Worsley, K.J., *An unbiased estimator for the roughness of a multivariate Gaussian random field*. 1996, Montréal, Canada: Department of Mathematics and Statistics, McGill University.
31. Stein, T., et al., *Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging*. *American Journal of Neuroradiology*, 2000, **21**(8): 1397-1401., 2000(8): p. 1397-1401.
32. Craddock, R.C., et al., *A whole brain fMRI atlas generated via spatially constrained spectral clustering*. *Human brain mapping*, 2012. **8**(33): p. 1914-1928.
33. Vanello, N., E. Ricciardi, and L. Landini, *Analysis of residual dependencies of independent components extracted from fMRI data*. *Computational Intelligence and Neuroscience*, 2016.
34. Zou, K.H., et al., *Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index1: scientific reports*. *Academic radiology*, 2004. **2**(11): p. 178-189.
35. Petersen, R.C., et al., *Mild Cognitive Impairment: Clinical characterization and outcome*. *Archives of Neurology* 1999(56): p. 303-308.
36. Lonie, J.A., K.M. Tierney, and K.P. Ebmeier, *Screening for mild cognitive impairment: a systematic review*. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2009. **9**(24): p. 902-915.
37. Peterson, R.C., et al., *Current concepts in mild cognitive impairment*. *Archives of neurology*, 2001. **12**(58): p. 1985-1992.
38. Petersen, R.C., et al., *Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2001. **9**(56): p. 1133-1142.
39. Lopez, O.L., et al., *Neuropsychological characteristics of mild cognitive impairment subgroups*. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 2006. **2**(77): p. 159-165.
40. Petersen, R.C., *Mild cognitive impairment as a diagnostic entity*. *J Intern Med.*, 2004. **3**(256): p. 183-194.
41. Forlenza, O.V., B.S. Diniz, and W.F. Gattaz, *Diagnosis and biomarkers of predementia in Alzheimer's disease*. *BMC Med*, 2010. **8**(89).
42. Albert, M.S., et al., *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease*. *Alzheimer's & dementia*, 2011. **3**(7): p. 270-279.
43. Schellenberg, G.D., *Early Alzheimer's disease genetics*. *J Alzheimers Dis*, 2006. **3**(9): p. 367-372.
44. Bertram, L., C.M. Lill, and R.E. Tanzi *The genetics of Alzheimer disease: back to the future*. *Neuron*, 2010. **2**(68): p. 270-281.
45. Shaw, L.M., et al., *Cerebrospinal Fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects*. *Ann. Neurol*, 2009. **4**(65): p. 403-413.
46. Fagan, T., et al., *Alzheimer Research Forum Live Discussion: Now You See Them, Now You Don't: The Amyloid Channel Hypothesis*. *J. Alzheimer Dis*, 2006. **2**(9): p. 219-224.
47. Atiya, M., et al., *Structural Magnetic Resonance Imaging in Established and Prodromal Alzheimer Disease: a Review*. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2003. **3**(17): p. 177-195.
48. Kantarci, K. and C.R.J. Jack, *Neuroimaging in Alzheimer Disease: an Evidence- Based Review*. *Neuroimaging Clin N Am*, 2003. **2**(13): p. 197-209.
49. Grundman, M., et al., *Brain MRI Hippocampal volume and prediction of clinical status in a mild cognitive impairment trial*. *J. Mol Neurosci*, 2002. **1**(2): p. 23-27.
50. Dickerson, B.C., et al., *MRI- derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease*. *Neurobiol Aging*, 2001. **5**(22): p. 747-754.

51. Du, A.T., et al., Magnetic Resonance imaging of the entorhinal cortex and hippocampus in mild cognitive impairment and Alzheimer's Disease. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001. **4**(71): p. 441-447.
52. Apostolova, L.G. and P.M. Thompson Mapping progressive brain structural changes in early Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuropsychologia*, 2008. **6**(46): p. 1597-1612.
53. Greicius, M.D., et al., Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 2004. **12**(101): p. 4637-4642.
54. Li, R., et al., Attention-related networks in Alzheimer's disease: a resting functional MRI study. *Hum Brain Mapp.*, 2012. **5**(33): p. 1076-1088.
55. Zhang, Z., et al., Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neurosci Lett.*, 2015.
56. Wang, Z., et al., Changes in thalamus connectivity in mild cognitive impairment: evidence from resting state fMRI. *European journal of radiology*, 2012. **2**(81): p. 277-285.
57. Lupien, S.J., et al., Hippocampal volume is as variable in young as in older adults: implications for the notion of hippocampal atrophy in humans. *Neuroimage*, 2007. **2**(34): p. 479-485.
58. Peng, D.H., et al., Decreased regional homogeneity in major depression as revealed by resting-state functional magnetic resonance imaging. *Chinese medical journal*, 2011. **3**(124): p. 369-373.
59. Güngen, C., et al., Standardize mini mental test'in Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi*, 2002. **4**(13): p. 273-281.
60. Hughes, C.P., et al., A New Clinical Scale for the Staging of Dementia. *Br. J. Psychiatry*, 1982(140): p. 566-572.
61. Ertan, T., E. Eker, and V. Şar, Geriatrik depresyon ölçeğinin Türk yaşlı nüfusunda geçerlilik ve güvenilirliği. *Nöropsikiyatri arşivi*, 1997. **2**(34): p. 62-71.
62. Başar, E., et al., Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2017(14): p. 580-590.
63. Warbrick, T., M. Reske, and N.J. Shan, Do EEG paradigms work in fMRI? Varying task demands in the visual oddball paradigm: Implications for task design and results interpretation. *Neuroimage*, 2013(77): p. 177-185.
64. Kim, H., Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: A meta-analysis. *Human brain mapping*, 2014. **5**(35): p. 2265-2284.
65. Eyler, L.T., et al., Resting state abnormalities of the default mode network in mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *ournal of Alzheimer's Disease*, 2019.
66. Jiji, S., et al., Segmentation and volumetric analysis of the caudate nucleus in Alzheimer's disease. *European journal of radiology*, 2013. **9**(82): p. 1525-1530.
67. Branco, P., et al., Resting-state functional magnetic resonance imaging for language preoperative planning. *Frontiers in human neuroscience*, 2016. **10**(11).
68. Zhang, Z., et al., Functional degeneration in dorsal and ventral attention systems in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: an fMRI study. *Neuroscience letters*, 2015(160): p. 585.
69. Li, R., et al., Attention-related networks in Alzheimer's disease: A resting functional MRI study. *Human brain mapping*, 2012. **5**(33): p. 1076-1088.
70. Ardekani, B.A., et al., Functional magnetic resonance imaging of brain activity in the visual oddball task. *Cognitive Brain Research*, 2002. **3**(14): p. 347-356.
71. Yener, G.G., et al., Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls. *International Journal of Psychophysiology*, 2016(103): p. 110-117.
72. Farina, F.R., et al., A comparison of resting state EEG and structural MRI for classifying Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *NeuroImage*, 2020: p. 116795.

## 8.EKLER



## DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ

## GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

|                     |                                                                                 |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KOMİSYONUN ADI | DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ<br>GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| AÇIK ADRES          | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR         |
| TELEFON             | 0 232 412 22 54-0 232 412 22 58                                                 |
| FAKS                | 0 232 412 22 43                                                                 |
| E-POSTA             | etikkurul@deu.edu.tr                                                            |

|                   |                                                         |                                                                                                           |
|-------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BAŞVURU BİLGİLERİ | DOSYA NO:                                               | 1205-GOA                                                                                                  |
|                   | ARAŞTIRMA                                               | UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input type="checkbox"/>                           |
|                   | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                   | Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması |
|                   | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                                 | -                                                                                                         |
|                   | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI | Prof.Dr.Emel ADA<br>Radyoloji A.D                                                                         |
|                   | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ                             | -                                                                                                         |
|                   | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ              | -                                                                                                         |
|                   | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                           | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                      |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı                           | Tarihi | Versiyon Numarası | Dili                                       |                                               |                                |
|--------------------------|-------------------------------------|--------|-------------------|--------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------|
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ                 | Mevcut |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>            | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR      | Mevcut |                   | Türkçe <input type="checkbox"/>            | İngilizce <input checked="" type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU | Mevcut |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>            | Diğer <input type="checkbox"/> |
|                          | OLGU RAPOR FORMU                    | Mevcut |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/>            | Diğer <input type="checkbox"/> |

|                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                          |
|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| <b>KARAR BİLGİLERİ</b> | <b>Karar No:2013/43-17</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | <b>Tarih: 28.11.2013</b> |
|                        | Prof.Dr.Emel ADA'nın sorumlusu olduğu "Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir. |                          |

#### ETİK KURUL BİLGİLERİ

|                      |                                                                                                                                |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ÇALIŞMA ESASI</b> | Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyî Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
|----------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### ETİK KURUL ÜYELERİ

| Unvanı/Adı/Soyadı                            | Uzmanlık Alanı                    | Kurumu                                                        | Cinsiyet | Araştırma ile İlişkili mi? | İmza |
|----------------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------|----------------------------|------|
| Prof.Dr.Banu ÖNVURAL<br>(Başkan)             | Tıbbi Biyokimya                   | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı               | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU<br>(Başkan Yardımcısı) | Halk Sağlığı                      | DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.                           | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU                  | Kalp Damar Cerrahisi              | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı          | Erkek    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ece BÖBER                            | Pediyatrik Endokrinoloji          | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Hüseyin BASKIN                       | Mikrobiyoloji                     | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı           | Erkek    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK                        | Nöroloji                          | DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı                      | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Bilgin CÖMERT                        | İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D) | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı               | Erkek    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ                      | Tıbbi Farmakoloji                 | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı             | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKUTUK                   | Mikrobiyoloji                     | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı           | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Nihal GELECEK                        | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon    | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu               | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.İşıl TEKMEK                           | Histoloji ve Embriyoloji          | DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı      | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Müge KIRAY                            | Fizyoloji                         | DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı                     | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER                 | Hemşirelik Yönetimi               | DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D              | Kadın    | E <input type="checkbox"/> |      |
| Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN                      | Hukuk                             | DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D                                    | Erkek    | E <input type="checkbox"/> |      |
| İhsan ÇELİKDEMİR                             | Sağlık mensubu olmayan üye        | 75. Yıl Özel İlköğretim Okulu Müdür Yrd.                      | Erkek    | E <input type="checkbox"/> |      |

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.  
Sayı : 280

29.03.2018

Sayın Prof.Dr.Emel ADA,

Kurulumuz tarafından 29.03.2018 tarih ve 1205-GOA protokol numaralı 2018/08-46 karar numarası ile görüşülen **"Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması"** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE  
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

|                     |                                                                                |
|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| ETİK KOMİSYONUN ADI | DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ<br>GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |
| AÇIK ADRES          | Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR        |
| TELEFON             | 0 232 412 22 54-0 232 412 22 58                                                |
| FAKS                | 0 232 412 22 43                                                                |
| E-POSTA             | etikkurul@deu.edu.tr                                                           |

|                          |                                                         |                                                                                                           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b> | DOSYA NO:                                               | 1205-GOA                                                                                                  |
|                          | ARAŞTIRMA                                               | UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input checked="" type="checkbox"/>                |
|                          | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                   | Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması |
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                                 | -                                                                                                         |
|                          | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI | Prof.Dr.Emel ADA<br>Radyoloji A.D                                                                         |
|                          | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ                             | -                                                                                                         |
|                          | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ              | -                                                                                                         |
|                          | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                           | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                      |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER | Belge Adı             | Tarihi     | Versiyon Numarası | Dili                                       |                                    |                                |
|--------------------------|-----------------------|------------|-------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
|                          | Araştırmacı dilekçesi | 28.03.2018 |                   | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:2018/08-46                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tarih: 29.03.2018 |
|                 | Prof.Dr.Emel ADA'nın sorumlusu olduğu "Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait 28.03.2018 tarihli araştırmacı dilekçesine ilişkin olarak;<br>-Çalışma 28.11.2013 tarih ve 2013/43-17 karar numarası ile onaylanmıştır. |                   |

#### ETİK KURUL BİLGİLERİ

|               |                                                                                                                            |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ÇALIŞMA ESASI | Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi<br>İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
|---------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### ETİK KURUL ÜYELERİ

| Unvanı/Adı/Soyadı                        | Uzmanlık Alanı                                       | Kurumu                                                             | Cinsi yet | Araştırma ile ilişkili mi? |                                       | İmza |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------|------|
| Prof.Dr.Banu ÖNVURAL<br>(Başkan)         | Tıbbi Biyokimya                                      | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı                    | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Gül ERGÖR<br>(Başkan Yardımcısı) | Halk Sağlığı                                         | DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.                                | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU              | Kalp Damar Cerrahisi                                 | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı               | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr. Mehmet Refik MAS                | Geriatri                                             | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı                    | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK               | Tıbbi Mikrobiyoloji                                  | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı                | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Müge KIRAY                       | Fizyoloji                                            | DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı                          | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER                | Anesteziyoloji                                       | DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.               | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU                   | Patoloji                                             | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D                               | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Bilge KARA                       | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon                       | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu                    | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ayhan ABACI                      | Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı      | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.M.Aylin ARICI                     | Tıbbi Farmakoloji                                    | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı                  | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Murat BEKTAŞ                      | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği            | DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Yasemin SOYSAL                    | Tıbbi Biyoloji ve Genetik                            | Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı             | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN                  | Hukuk                                                | DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D                                         | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Mehmet Erhan ÖZKUL                       | Sağlık mensubu olmayan üye                           | D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler                               | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

**Konu:** Karar hk.  
**Sayı :** 246

05.04.2018

Sayın Prof.Dr.Emel ADA,

Kurulumuz tarafından 05.04.2018 tarih ve 1205-GOA protokol numaralı 2018/09-28 karar numarası ile görüşülen **“Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması”** konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

---

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE  
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr

**DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ**  
**GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI**

|                            |                                                                                |
|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ETİK KOMİSYONUN ADI</b> | <b>DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ</b>                                                |
| <b>AÇIK ADRES</b>          | <b>GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU</b>                      |
| <b>TELEFON</b>             | <b>Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR</b> |
| <b>FAKS</b>                | <b>0 232 412 22 54-0 232 412 22 58</b>                                         |
| <b>E-POSTA</b>             | <b>etikkurul@deu.edu.tr</b>                                                    |

|                          |                                                         |                                                                                                           |
|--------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b> | DOSYA NO:                                               | 1205-GOA                                                                                                  |
|                          | ARAŞTIRMA                                               | UZMANLIK TEZİ <input type="checkbox"/> AKADEMİK AMAÇLI <input checked="" type="checkbox"/>                |
|                          | ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                                   | Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması |
|                          | ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU                                 | -                                                                                                         |
|                          | SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI | Prof.Dr.Emel ADA<br>Radyoloji A.D                                                                         |
|                          | DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ                             | -                                                                                                         |
|                          | DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ              | -                                                                                                         |
|                          | ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER                           | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/> ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                      |

|                                 |                       |               |                          |                                            |                                    |                                |
|---------------------------------|-----------------------|---------------|--------------------------|--------------------------------------------|------------------------------------|--------------------------------|
| <b>DEĞERLENDİRİLEN BELGELER</b> | <b>Belge Adı</b>      | <b>Tarihi</b> | <b>Versiyon Numarası</b> | <b>Dili</b>                                |                                    |                                |
|                                 | Araştırmacı dilekçesi | 28.03.2018    |                          | Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> | İngilizce <input type="checkbox"/> | Diğer <input type="checkbox"/> |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                   |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| KARAR BİLGİLERİ | Karar No:2018/09-28                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Tarih: 05.04.2018 |
|                 | Prof.Dr.Emel ADA'nın sorumlusu olduğu "Hafif Kognitif Yıkım Olan Hastalarda Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulgularının Araştırılması" isimli klinik araştırmaya ait 28.03.2018 tarihli araştırmacı dilekçesine ilişkin olarak;<br>- Çalışma başlığı değişikliği ve Etik Onayın üzerinden beş yıl geçmesi, ayrıca doktora projesi olması nedeniyle yeni başvuru yapılması uygun görülmüştür. |                   |

| ETİK KURUL BİLGİLERİ |                                                                                                                            |
|----------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ÇALIŞMA ESASI        | Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi<br>İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu |
| ETİK KURUL ÜYELERİ   |                                                                                                                            |

| Unvanı/Adı/Soyadı                        | Uzmanlık Alanı                                       | Kurumu                                                             | Cinsi yet | Araştırma ile ilişkili mi? |                                       | İmza |
|------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------|----------------------------|---------------------------------------|------|
| Prof.Dr.Banu ÖNVURAL<br>(Başkan)         | Tıbbi Biyokimya                                      | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı                    | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Gül ERGÖR<br>(Başkan Yardımcısı) | Halk Sağlığı                                         | DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.                                | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU              | Kalp Damar Cerrahisi                                 | DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı               | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr. Mehmet Refik MAS                | Geriatri                                             | DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı                    | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK               | Tıbbi Mikrobiyoloji                                  | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı                | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Müge KIRAY                       | Fizyoloji                                            | DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı                          | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Sevda ÖZKARDEŞLER                | Anesteziyoloji                                       | DEU Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon A.D.               | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Sülen SARIOĞLU                   | Patoloji                                             | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji A.D                               | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Bilge KARA                       | Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon                       | DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu                    | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Prof.Dr.Ayhan ABACI                      | Pediyatrik Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları | DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı      | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.M.Aylin ARICI                     | Tıbbi Farmakoloji                                    | DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı                  | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Murat BEKTAŞ                      | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği            | DEU Hemşirelik Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Doç.Dr.Yasemin SOYSAL                    | Tıbbi Biyoloji ve Genetik                            | Sağlık Bilimleri Enstitüsü Moleküler Tıp Anabilim Dalı             | Kadın     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN                  | Hukuk                                                | DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D                                         | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |
| Mehmet Erhan ÖZKUL                       | Sağlık mensubu olmayan üye                           | D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler                               | Erkek     | E <input type="checkbox"/> | H <input checked="" type="checkbox"/> |      |

[← Back to Dashboard](#)

## Manage this article



CNS Neuroscience &amp; Therapeutics

Functional magnetic resonance imaging study during resting state and visual oddball task in mild cognitive impairment

Open Access

DOI: <https://doi.org/10.1111/cns.14371>

Status: Published

## CITATIONS

This paper has not yet been cited

## Grow the impact of your research



## Pay for Open Access

Your institutional request for open access charges has been accepted.



## Download a copy of your article

Article made open access on July 20, 2023. Download restrictions apply. Please review your license agreement and our author sharing guidelines. If you have any questions about permissions, please contact [permissions@wiley.com](mailto:permissions@wiley.com).

Download article PDF

[Order reprints](#)

## Extend your reach with a Video Abstract

Turn your findings into engaging and accessible overviews, perfect for sharing on web sites and social media.

[Learn more](#)

## Review your license agreement

Your license was signed on July 13, 2023.

[Download License PDF](#)

## Publication History

- Submitted May 4, 2023
- Final revisions submitted July 5, 2023
- Accepted July 7, 2023
- Version of Record online July 20, 2023
- Article made open access July 20, 2023

# KEREM KEMİK

## Kişisel Bilgiler

### İletişim Bilgileri

İletişim Adresi

Telefon

E-posta

İnternet Sayfası

### Öğrenim Bilgileri

11 Şubat 2014 - Şu Anda (9 yıl 7 ay)  
Doktora, Doktora, DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, TEMEL SİNİR BİLİMLER (DR)  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 3.56 / 4.0

08 Eylül 2005 - 27 Haziran 2012 (6 yıl 10 ay)  
Lisans, Anadal/Normal Öğretim, HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ, TÜRKİYE  
TIP FAKÜLTESİ, TIP PR.  
Diploma Numarası: 12-311-056  
Ağırlıklı Genel Not Ortalaması: 2.78 / 4.0

### Deneyim / İşyeri Bilgileri

01 Ocak 2016 - Şu Anda (7 yıl 9 ay) (Tam Zamanlı)  
YÖNETİCİ, DİĞER (Türkiye Halk Sağlığı Kurumu)

01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2016 (1 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)  
YÖNETİCİ, DİĞER (Medical park Batman Hastanesi)

01 Ocak 2015 - 01 Ocak 2015 (1 ay) (Tam Zamanlı)  
YÖNETİCİ, DİĞER (Medical park Batman Hastanesi)

01 Ocak 2014 - 01 Ocak 2015 (1 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)  
, DİĞER (Başkent Üniversitesi Zübeyde Hanım Eğitim Araştırma Uygulama  
Merkezi)

01 Ocak 2012 - 01 Ocak 2014 (2 yıl 1 ay) (Tam Zamanlı)  
YÖNETİCİ, DİĞER (Şırnak Uludere Devlet Hastanesi / Şenoba Aile Sağlığı Merkezi)

### Yabancı Dil Bilgileri

İNGİLİZCE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

TÜRKÇE (Okuma: İyi, Yazma: İyi, Konuşma: İyi)

## Ar-Ge Yetkinlik

### Makaleler

K. KEMİK, E. ADA, B. ÇAVUŞOĞLU, C. AYKAÇ, D. D. EMEK SAVAŞ & G. YENER, Functional magnetic resonance imaging study during resting state and visual oddball task in mild cognitive impairment , CNS Neuroscience & Therapeutics, 2023, 1755-5949, 3, 30, 1932.

K. KEMİK & E. ADA, Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme veri analizi ve güvenilirliği, Türk Radyoloji Dergisi, 2019, 2149-9918, 3, 37, 39-46.

### Bildiriler

K. KEMİK, TEMPORAL LOB EPİLEPSİ HASTALARINDA DOMİNANT HEMİSFER FONKSİYONEL BAĞLANTILARININ ARAŞTIRILMASI, Sözlü Sunum, TÜRK NÖRORADYOLOJİ DERNEĞİ 25 YIL YILLIK TOPLANTISI, 21 Şubat 2016, 21 Şubat 2016.

K. KEMİK, HAFİF KOGNİTİF BOZUKLUK HASTALARINDA GRİ CEVHER ATROFİSİ ANALİZİ: VOKSEL TABANLI MORFOMETRİK ANALİZ, Poster Sunumu, TÜRKRAD 2015, 22 Ekim 2015, 22 Ekim 2015.

K. KEMİK, EVALUATION OF GRAY MATTER ATROPHY IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A VOXEL-BASED MORPHOMETRIC ANALYSIS, Sözlü Sunum, 32TH ESMRMB CONGRESS / EDİNBURGH, 02 Ekim 2015, 02 Ekim 2015.

K. KEMİK, EVALUATION OF GRAY MATTER ATROPHY IN MILD COGNITIVE IMPAIRMENT: A VOXEL-BASED MORPHOMETRIC ANALYSIS, Poster Sunumu, 32TH ESMRMB CONGRESS / EDİNBURGH, 01 Ekim 2015, 01 Ekim 2015, 1, 226 - 226.

K. KEMİK, Cebeci İlköğretim Okulu 7. Ve 8. Sınıf Öğrencilerinde Obezite Skorunun Saptanması, Sosyodemografik Özelliklerle İlişkisi Ve Öğrencilerin Obeziteyle İlgili Bilgi Ve Bilinç Düzeyinin Değerlendirilmesi, Özet Bildiri, Hacettepe Üniversitesi Halk Sağlığı Anabilim Dalı 2011-2013 Saha Araştırmaları, 01 Ekim 2012, 31 Ekim 2012.

K. KEMİK, Bu Doktorlar Da Çok?, Sözlü Sunum, Hacettepe Üniversitesi Tıpta İnsan Bilimleri Kongresi, 05 Haziran 2009, 08 Haziran 2009.

K. KEMİK, Kumandadaki Doktorlar Ve Biz (poster), Poster Sunumu, Hacettepe Üniversitesi Tıpta İnsan Bilimleri Kongresi, 11 Mayıs 2007, 14 Mayıs 2007.

## TÜBİTAK Burs ve Destekleri

### Panelistlik/İzleyicilik/Raportörlük Sayısı

|                                             |               |          |          |
|---------------------------------------------|---------------|----------|----------|
| Hakemlik/Panelistlik/Dış Danışmanlık Sayısı | ARDEB/BİDEB 0 | TEYDEB 0 | Toplam 0 |
| İzleyicilik/Danışmanlık Sayısı              | ARDEB/BİDEB 0 | TEYDEB 0 | Toplam 0 |
| Raportörlük Sayısı                          | ARDEB/BİDEB 0 | TEYDEB 0 | Toplam 0 |



## ORIGINAL ARTICLE

## Functional magnetic resonance imaging study during resting state and visual oddball task in mild cognitive impairment

Kerem Kemik<sup>1</sup> | Emel Ada<sup>2</sup> | Berrin Çavuşoğlu<sup>3</sup> | Cansu Aykaç<sup>1</sup> | Derya Durusu Emek-Savaş<sup>4</sup> | Görsev Yener<sup>5</sup><sup>1</sup>Department of Neuroscience, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey<sup>2</sup>Department of Radiology, Dokuz Eylül University Medicine Faculty, Izmir, Turkey<sup>3</sup>Department of Medical Physics, Institute of Health Sciences, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey<sup>4</sup>Department of Psychology, Faculty of Literature, Dokuz Eylül University, Izmir, Turkey<sup>5</sup>Department of Neurology, Faculty of Medicine, Izmir Economy University, Izmir, Turkey

## Correspondence

Kerem Kemik, Department of Neuroscience, Dokuz Eylül University Medicine Faculty Campus, Institute of Health Sciences, Mithatpaşa Caddesi Balçova/Izmir 35340, Turkey.  
Email: [keremkemik9@gmail.com](mailto:keremkemik9@gmail.com)

## Funding information

Dokuz Eylül Üniversitesi

## Abstract

**Background:** Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) is a transitional state between normal aging and dementia, and identifying early biomarkers is crucial for disease detection and intervention. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) has the potential to identify changes in neural activity in MCI.**Methods:** We investigated neural activity changes in the visual network of the aMCI patients (n:20) and healthy persons (n:17) using resting-state fMRI and visual oddball task fMRI. We used independent component analysis to identify regions of interest and compared the activity between groups using a false discovery rate correction.**Results:** Resting-state fMRI revealed increased activity in the areas that have functional connectivity with the visual network, including the right superior and inferior lateral occipital cortex, the right angular gyrus and the temporo-occipital part of the right middle temporal gyrus (p-FDR=0.008) and decreased activity in the bilateral thalamus and caudate nuclei, which are part of the frontoparietal network in the aMCI group (p-FDR=0.002). In the visual oddball task fMRI, decreased activity was found in the right frontal pole, the right frontal orbital cortex, the left superior parietal lobule, the right postcentral gyrus, the right posterior part of the supramarginal gyrus, the right superior part of the lateral occipital cortex, and the right angular gyrus in the aMCI group.**Conclusion:** Our results suggest the alterations in the visual network are present in aMCI patients, both during resting-state and task-based fMRI. These changes may represent early biomarkers of aMCI and highlight the importance of assessing visual processing in cognitive impairment. However, future studies with larger sample sizes and longitudinal designs are needed to confirm these findings.

## KEYWORDS

fMRI, independent component analysis, mild cognitive impairment, resting-state, task-based, visual network

## 1 | INTRODUCTION

Mild cognitive impairment (MCI) is a condition characterized by a decline in cognitive functioning that is more significant than normal age-related cognitive changes but not severe enough to meet the criteria for dementia. It is estimated that 15%–20% of individuals aged 65 years or older have MCI, and these individuals have a higher risk of developing Alzheimer's disease (AD) compared to those without MCI.<sup>1</sup> As the global population ages, the prevalence of MCI is expected to increase, making it an important public health concern.

Alzheimer's disease is the most common cause of dementia and is characterized by the progressive degeneration of brain cells, leading to memory loss, language difficulties, and other cognitive and behavioral changes. The exact cause of AD is not fully understood, but it is thought to be caused by a combination of genetic, environmental, and lifestyle factors. AD is a major public health challenge, with an estimated 50 million people worldwide currently living with the disease according to the World Health Organization. Amnesic Mild Cognitive Impairment (aMCI) is a transitional stage between normal aging and Alzheimer's disease (AD), characterized by memory impairment beyond what is expected for age and education. It is estimated that 5%–15% of aMCI individuals progress to AD annually, making early detection and intervention critical. In recent years, neuroimaging techniques, such as magnetic resonance imaging (MRI) and functional MRI (fMRI), have emerged as promising tools to identify early biomarkers of aMCI. Studies have shown that aMCI patients have structural and functional changes in the hippocampus, parahippocampal gyrus, and other regions involved in memory and learning.<sup>2</sup>

Studies have focused on identifying biomarkers of cognitive decline, including changes in brain function and connectivity. Functional connectivity refers to the work of different brain regions together in a coordinated manner and is thought to be disrupted in aMCI and AD.<sup>3</sup> Independent component analysis (ICA) is a data-driven method that has been used in functional connectivity analysis to identify patterns of neural activity that are consistent across a group of individuals.<sup>4</sup>

Independent Component Analysis (ICA) offers a compelling alternative for analyzing group task fMRI data, providing numerous advantages over traditional ROI-based methods. By unbiasedly decomposing fMRI data into independent components, ICA allows for a comprehensive exploration of functional connectivity, capturing both known and novel functional networks. ICA facilitates group-level analyses by enabling the extraction of individual subject-level components that can be aggregated across participants. This approach ensures the robustness and reliability of the findings, allowing for the identification of shared network architectures that characterize task-related functional connectivity. Its ability to separate signal from noise, along with its suitability for group-level analyses, enhances its utility in unraveling the complex interplay of brain regions during task-based fMRI experiments. The widespread adoption of ICA as the preferred method for investigating functional connectivity in group task fMRI studies holds immense potential for

advancing our understanding of cognitive processes and neurologic disorders.<sup>5–7</sup> The visual oddball task is a cognitive task that has been used to investigate attention and working memory processes in the brain. It involves presenting a series of visual stimuli to participants, with occasional “oddball” stimuli that differ from the norm.

In 2010 Babiloni et al defined that the task fMRI was found effective for identifying changes in neural activity associated with aMCI and AD.<sup>8</sup> Also, recent studies (Erhardt et al in 2011 and Duff et al in 2012) show the analysis of task fMRI findings with ICA is more reliable to investigate the changes in functional connectivity.<sup>9,10</sup> These changes in functional connectivity were associated with cognitive performance during tasks, suggesting cognitive decline.<sup>11,12</sup> MCI manifests in different individuals, making it difficult to identify consistent markers of cognitive decline which is why we need to identify specific regions with group analysis.

In this study, our aim was to investigate changes in functional connectivity in resting state fMRI and visual oddball task fMRI findings to help in diagnosis in MCI patients.

## 2 | MATERIALS AND METHODS

### 2.1 | Participants

The present study was approved by the University Ethics Committee, and written informed consent was obtained from all participants. In this study, a total of 40 participants, 20 of whom were diagnosed with amnesic mild amnesic cognitive impairment (aMCI) by the Dementia Clinic of the Department of Neurology of the Faculty of Medicine, and 20 of whom were healthy controls recruited from the community. Three healthy controls were excluded from the analysis due to poor image quality following MRI scanning, resulting in a final sample of 17 healthy controls and 20 aMCI patients. The two groups were matched in terms of age, and education (Table 1). Shapiro Wilk normality analyses tests are used for the analysis of data distribution and q plots added in the Appendix S1. Participants who scored 12 or more on the geriatric depression scale, used drugs that actively affect the central nervous system, had a history of stroke or trauma, and have epilepsy or psychiatric diseases that affect cognitive functions were not included in the study.

TABLE 1 Sociodemographic Factors of Research.

|             | Control    | MCI        | <i>p</i>             |
|-------------|------------|------------|----------------------|
| Sex (M/F)   | 6/11       | 10/10      | 0.368 <sup>b</sup>   |
| Age         | 69.6 ± 6.9 | 69.5 ± 6.6 | 0.853 <sup>a</sup>   |
| Education   | 10.8 ± 4.0 | 11.4 ± 3.9 | 0.375 <sup>a</sup>   |
| MMSE scores | 29.1 ± 0.8 | 25.3 ± 1.1 | <0.001 <sup>a*</sup> |

Abbreviations: M/F, Male/female; MCI, mild cognitive impairment; MMSE, Mini Mental State Exam.

<sup>a</sup>Mann–Whitney *U* test.

<sup>b</sup>Chi-square test.

\**p* < 0.05.

## 2.2 | Clinical evaluation

Clinical evaluations were performed on all participants using the Mini Mental State Test (MMSE),<sup>13</sup> the Clinical Dementia Staging Scale,<sup>14</sup> and the Geriatric Depression Scale. Individuals with an MMSE score of 28–30 and clinical dementia staging scale of 0 were considered healthy, while individuals with an MMSE score of 24–28 and clinical dementia staging scale of 0.5 were evaluated as MCI. All sociodemographic data are shown in Table 1.

## 2.3 | Image acquisition

All participants were evaluated using a 1.5 T MR unit (Achieva Philips Medical Systems, Best, The Netherlands). For anatomical reference, a T1-weighted anatomical inversion-recovery scan (TR:2494ms, TE:15ms, TI: 350ms, flip angle: 90, ETL: 5, matrix: 512×512, slice thickness: 4mm) and for functional magnetic resonance imaging (fMRI) T2\*-weighted gradient echo-planar images (TR: 3000ms, TE: 50ms, flip angle: 90° FOV: 230mm, RFOV: 100%, slice thickness: 4mm, gap: 0mm, matrix: 64×64, ETL: 48 NA: 1, in-plane resolution with 28 slices) were obtained. The first five scans were excluded from the analysis to reduce magnetic saturation effects. Two hundred dynamics were acquired for each task. The active and passive volume rates were 12/8 in each cycle of 20 dynamics to reduce the test time. In the resting state, the phase did not use active/passive flags and the resting state was taken before all task-based fMRIs.

## 2.4 | Visual oddball task

The visual oddball task<sup>15</sup> was used to assess the cognitive function of the participants. During the task, two stimuli (a target stimulus and a standard stimulus) were presented to the participants, and they were asked to count the target stimuli. 10cd/cm<sup>2</sup> standard stimulus, 40cd/cm<sup>2</sup> target stimulus, and black screen during waiting times were arranged. The target/stimuli rate was one-third. The image was transferred to the room with a monitor placed in the MRI room, and then this image was transferred to the subject, helping with a mirror placed on the head coil.

## 2.5 | fMRI pre-processing

The fMRI data were preprocessed using the SPM12 software along with the CONN toolbox.<sup>4</sup> The standard pre-processing pipeline of CONN 17.0 was employed, which automated most of the pre-processing steps. This preprocessing included realignment and unwarping, slice-time correction, art-based outlier detection, structural segmentation and normalization, functional normalization, outlier detection, and smoothing with an 8mm Gaussian kernel. The Gaussian kernel was chosen for improving signal noise ratio and improving the validity of the statistical tests by making the error

distribution more normal. The kernel uses Full Width Half Maximum (FWHM) procedure. The value of the FWHM rate is recommended to 2× of the slice thickness.<sup>16,17</sup>

To denoise the data, residual movement and physiological noise were removed using a 0.008–0.09 Hz bandpass filter with linear detrending and an ART scrubbing protocol. Furthermore, the CompCor strategy, which involves removing physiological noise with anatomical component-based noise correction, was applied to reduce physiological noise at the BOLD level.<sup>18</sup>

## 2.6 | fMRI processing and connectivity analysis

In this study, Group ICA (Independent Component Analysis) was used to measure the connectivity change on each pair of ROIs.<sup>4</sup> The first-level analysis was performed on a voxel-to-voxel basis, summarizing the functional connectivity between each voxel. Local correlation analysis was used as a voxel-to-voxel measure of functional segregation for each observational point. The average correlation between the time courses in each seed voxel and its neighbors was used to measure local functional coupling for each voxel. A voxel neighborhood was defined as the probability area enclosed by an isotropic Gaussian kernel.

Group-level independent component analyses (group-ICA<sup>19</sup>) were performed to estimate 40 temporally coherent networks from the fMRI data combined across all subjects and conditions.<sup>20,21</sup> The BOLD signal from every timepoint and voxel in the brain was concatenated across subjects and conditions along the temporal dimension. A singular value decomposition of the z-score normalized BOLD signal (subject-level SVD) with 64 components separately for each subject, and the condition was used as a subject-specific dimensionality reduction step. The dimensionality of the concatenated data was further reduced using a singular value decomposition (group-level SVD) with 40 components, and a fast-ICA fixed-point algorithm<sup>22</sup> with hyperbolic tangent (G1) contrast function was used to identify spatially independent group-level networks from the resulting components. Finally, GICA3 back-projection<sup>10</sup> was used to compute ICA maps associated with these same networks separately for each individual subject and condition.

Group-level analyses were performed using a General Linear Model (GLM<sup>4</sup>). For each individual voxel, a separate GLM was estimated, with first-level connectivity measures at this voxel as dependent variables (one independent sample per subject and one measurement per task or experimental condition, if applicable), and groups or other subject-level identifiers as independent variables. Voxel-level hypotheses were evaluated using multivariate parametric statistics with random effects across subjects and sample covariance estimation across multiple measurements. Inferences were performed at the level of individual clusters (groups of contiguous voxels). Cluster-level inferences were based on parametric statistics from Gaussian random field theory.<sup>4,23</sup> Results were thresholded using a combination of a cluster-forming  $p < 0.001$  voxel-level threshold and a familywise corrected  $p$ -FDR  $< 0.05$  cluster-size threshold.<sup>24</sup>

The significance of these components on neural networks was defined by the spatial overlap of suprathreshold areas known as Dice Similarity Coefficient or Sørensen-Dice Index with visually selected best-matched IC for each network.<sup>4,25,26</sup>

## 2.7 | Statistical analyses

Statistical analyses were performed using SPSS 25 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Data normality was evaluated and for group differences, Shapiro Wilk, Mann-Whitney *U*, and chi-square tests were applied to available data.

All second-level analyses were performed on the control > aMCI between-subject contrast with age as a covariate [1, -1, 0], and any effects (F-test) were applied at the between-source contrast level with  $p < 0.05$  (FDR: False Discovery Rate-corrected;  $p$ -uncorrected  $< 0.001$ ) with a minimum cluster size of 50 contiguous voxels.<sup>27</sup>

## 2.8 | Ethical status

The University Ethics Committee approved research as number 280 on 29/03/2018.

## 3 | RESULTS

In the rs-fMRI, increasing activity was observed in the right superior and inferior lateral occipital cortex, the right angular gyrus, and the temporo-occipital part of the right middle temporal gyrus at IC-5 in the aMCI group compared with healthy controls ( $p$ -FDR=0.008) (Figure 1). At IC-36, the bilateral thalamus and caudate nuclei showed decreased activity in the frontoparietal network in the aMCI group ( $p$ -FDR=0.002) (Figure 2 and Table 2).

In the oddball task, the right frontal pole, right frontal orbital cortex, left superior parietal lobule, right postcentral gyrus, right posterior part of supramarginal gyrus, right superior part of the

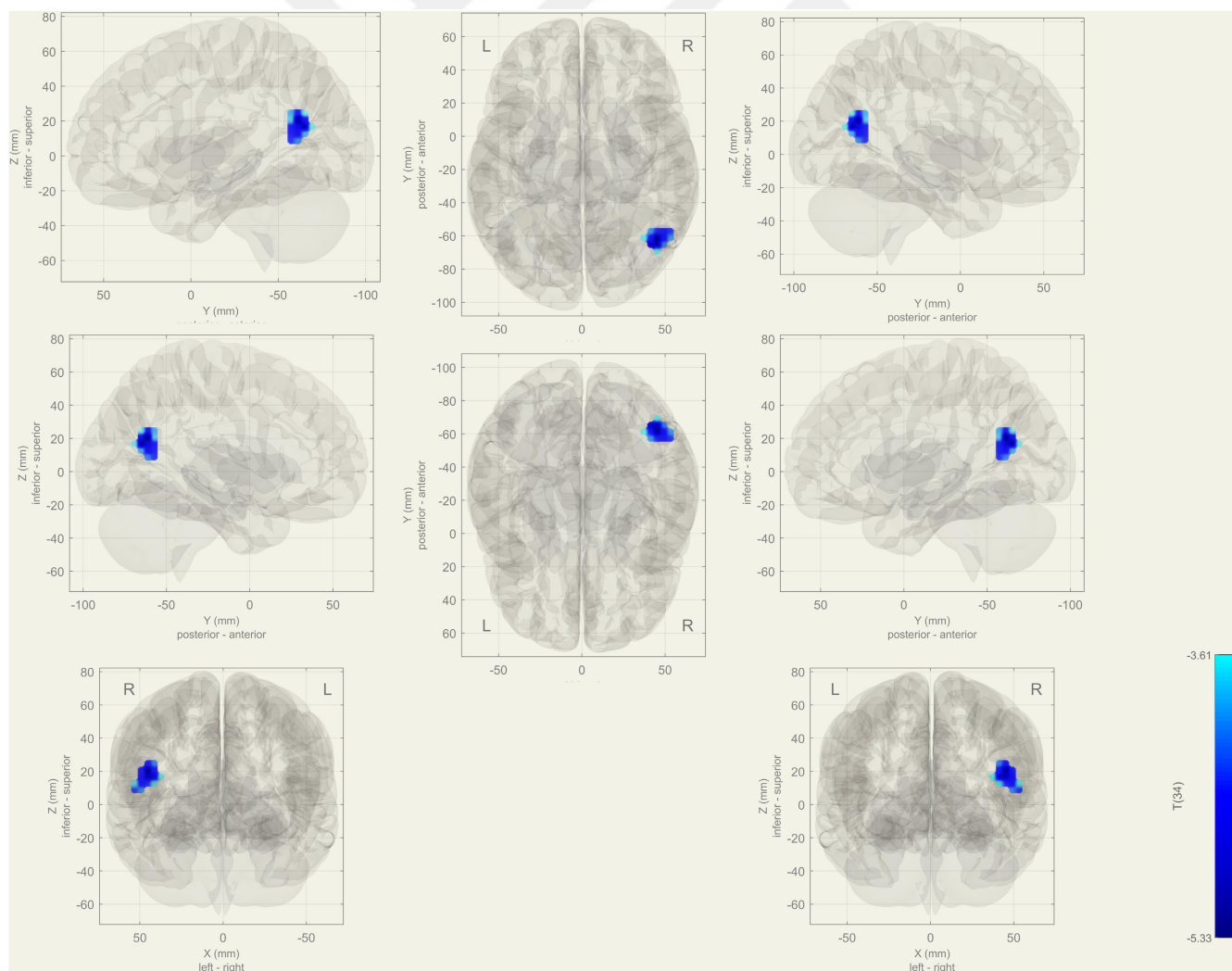


**FIGURE 1** During rs- fMRI increasing functional connectivity was seen in the visual network in the aMCI group as a compensation mechanism at IC-5 (represented visual network); in the right superior and inferior lateral occipital cortex, angular gyrus, and middle temporal gyrus (temporo-occipital part).

lateral occipital cortex, and right angular gyrus showed a significant decrease in functional connectivity in the aMCI group compared to healthy controls (Figure 3) (Table 3).

## 4 | DISCUSSION

The present study aimed to investigate the early signs of amnesic mild cognitive impairment (aMCI) using independent component analysis (ICA) combined with the visual oddball task in a group of older adults. Our results demonstrated that this approach effectively identified changes in functional connectivity in individuals with aMCI compared to healthy controls.

ICA has been used in previous studies to identify distinct patterns of neural activity that are consistent across a group of individuals.<sup>28</sup> In this study, we applied ICA to identify patterns of neural activity associated with the visual oddball task in both aMCI and control groups. Our results showed that aMCI patients exhibited decreased functional connectivity in regions associated with attention and executive

function in the right middle temporal gyrus and frontal areas such as the frontal pole and the frontal orbital cortex. In the MCI group, MFG, IFG, PCG, SPL and bilateral thalamus showed decreased activity in rs-fMRI, which is consistent with previous research and our results.<sup>29-31</sup>

The visual oddball task has been shown to be effective in identifying early signs of cognitive decline.<sup>32</sup> By presenting a series of visual stimuli with occasional “oddball” stimuli, this task engages attention and working memory, which are cognitive functions that are commonly affected in aMCI. Our study supports previous research that applied EEG by demonstrating that the visual oddball task can be used in conjunction with ICA to detect early signs of cognitive decline in individuals with aMCI.<sup>15,33</sup>

The current study found significant relationships between the thalamus and the frontoparietal network, and the caudate nucleus and the visual network in patients with aMCI using rs-fMRI. These findings are consistent with previous literature that has linked reduced thalamic activity to various functions, such as mood, depression, and attention, in patients with aMCI.<sup>31,34</sup> The caudate nucleus has also been reported to be involved in various cognitive processes

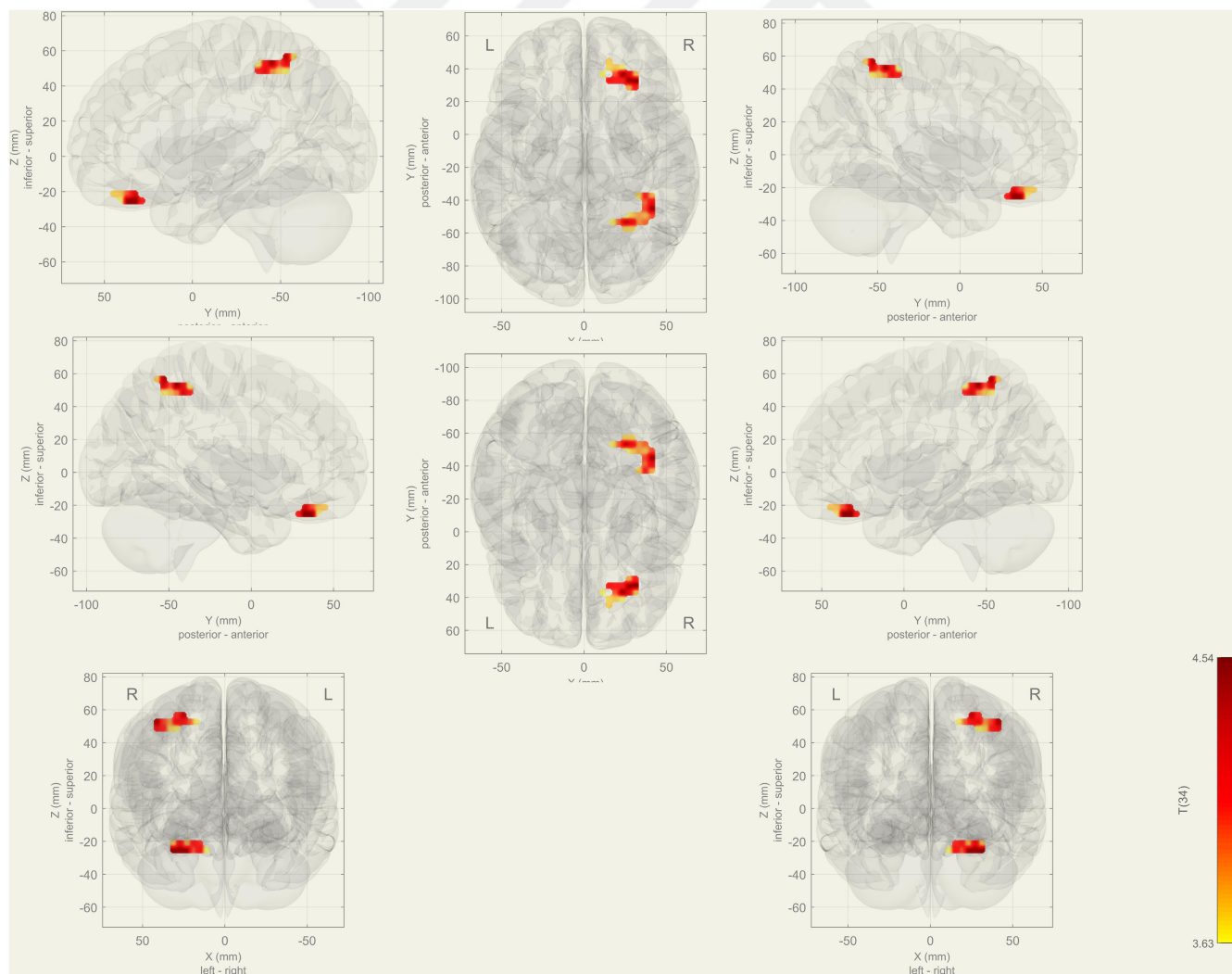


**FIGURE 2** Bilateral thalamus and caudate nucleus functional connectivity decreased in the aMCI group during rs-fMRI at IC-36 (represented frontoparietal network).

TABLE 2 ICA rs-fMRI results.

| MNI coordinates (x, y, z) | Total voxel size | p-FDR | Network                | Area                                                  | ROI (%) | Voxel size |
|---------------------------|------------------|-------|------------------------|-------------------------------------------------------|---------|------------|
| +46-62+20                 | 296              | 0.008 | IC-5 (visual)          | Right superior lateral occipital cortex               | 2       | 115        |
|                           |                  |       |                        | Right inferior lateral occipital cortex               | 3       | 55         |
|                           |                  |       |                        | Right angular gyrus                                   | 3       | 47         |
|                           |                  |       |                        | Right middle temporal gyrus<br>temporo-occipital part | 4       | 42         |
| -10-06+08                 | 496              | 0.001 | IC-36 (frontoparietal) | Left thalamus                                         | 7       | 98         |
|                           |                  |       |                        | Right thalamus                                        | 7       | 91         |
|                           |                  |       |                        | Right caudate                                         | 9       | 46         |
|                           |                  |       |                        | Left caudate                                          | 7       | 36         |

Note: CONN uses Oxford-Harvard ROI atlas as standard and matches it with MNI coordinates.

Abbreviations: FDR, False Discovery Rate; IC, Independent component; MNI, Montreal Neurological Institute; ROI, Region of interest.

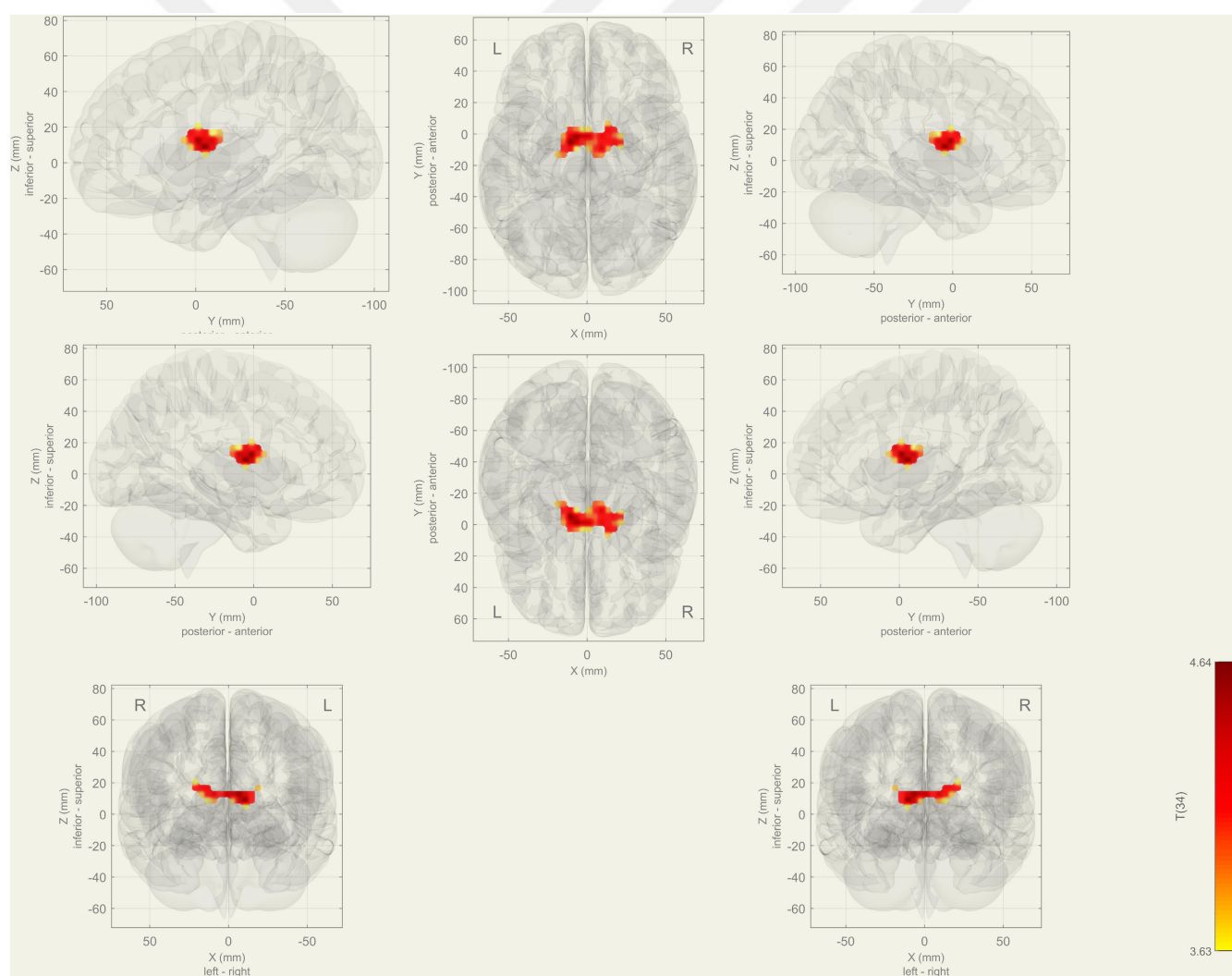


**FIGURE 3** During the oddball task, decreased functional connectivity was seen within the visual network at the aMCI group in both left and right frontal pole, right frontal orbital cortex, left superior parietal lobule, right postcentral gyrus, right posterior part of supramarginal gyrus, right superior part of the lateral occipital cortex, and right angular gyrus.

such as learning, memory, and attention. Also, right caudate atrophy was found to be related to aMCI > AD conversion at longitudinal studies.<sup>35,36</sup>

Studies have indicated that there are differences in rs-fMRI analysis results between AD and MCI, which may be due to differences in the patient groups and methodology used in the studies.<sup>28</sup>

TABLE 3 Visual Oddball Task ICA Results.

| MNI coordinates (x, y, z) | Total voxel size | p-FDR | Network        | Area                                    | ROI (%) | Voxel size |
|---------------------------|------------------|-------|----------------|-----------------------------------------|---------|------------|
| +42-46+52                 | 248              | 0.014 | IC-20 (visual) | Left superior parietal lobule           | 14      | 203        |
| +32+32-26                 | 171              | 0.029 |                | Right frontal pole                      | 1       | 72         |
|                           |                  |       |                | Right frontal orbital cortex            | 2       | 22         |
|                           |                  |       |                | Right post central gyrus                | 0       | 13         |
|                           |                  |       |                | Right posterior supramarginal gyrus     | 1       | 9          |
|                           |                  |       |                | Right superior lateral occipital cortex | 0       | 8          |
|                           |                  |       |                | Right angular gyrus                     | 0       | 4          |

Note: CONN uses Oxford-Harvard ROI atlas as standard and matches it with MNI coordinates.

Abbreviations: FDR, False Discovery Rate; IC, Independent component; MNI, Montreal Neurological Institute; ROI, Region of interest.

Recent studies have also focused on the angular gyrus and frontal connections, in addition to the thalamus and hippocampus, in differentiating HC, MCI, and AD.<sup>3,36,37</sup> The angular gyrus, frontal connections, and hippocampus have been identified as areas of interest in recent research on rs-fMRI analysis in AD and MCI patients.<sup>37</sup> In this study, the right superior lateral occipital cortex, right inferior lateral occipital cortex, right angular gyrus, and right middle temporal gyrus temporo-occipital part were identified as regions of interest in the visual network. These regions have been implicated in visual processing, object recognition, and visual attention.<sup>38</sup> The increased activity observed in the right superior lateral occipital cortex during resting state fMRI analysis in this study could be interpreted as a compensation mechanism for neuronal degeneration in AD and MCI patients, as reported in a previous study.<sup>15</sup>

The ICA results of the visual oddball task also revealed several areas of interest, including the left superior parietal lobe, the right frontal pole, the right frontal orbital cortex, the right postcentral gyrus, the right posterior supramarginal gyrus, the right superior lateral occipital cortex, and the right angular gyrus. These regions have previously been implicated in attention, working memory, and executive control processes.<sup>39</sup> Interestingly, in this study, the changes observed in frontal activity during the oddball task, also alpha waves were found in the frontal and central areas to be specific for the oddball task in the EEG study.<sup>33</sup>

In our study, we investigated the role of specific brain regions in individuals with Mild Cognitive Impairment (MCI) during a task that measured disinhibition, reward processing, and information manipulation. We have seen decreased functional connectivity in these areas, and the visual network is strongly associated with frontoparietal areas during a visual cognitive task. We found that the MCI group exhibited decreased activity in the frontal pole, suggesting impaired disinhibition. In a visual task, reduced activity in the orbitofrontal cortex was observed, indicating deficits in reward-based learning and recognition processes. Furthermore, decreased activity in the superior parietal lobule was associated with impaired information manipulation and visuospatial perception. These findings highlight the potential neurobiological mechanisms underlying the difficulties experienced by individuals with MCI in performing the task, providing insights for future interventions targeting cognitive deficits in this population.<sup>40-43</sup>

EEG studies have shown that theta wave activity in the temporoparietal region is consistently increased in individuals with AD and MCI compared to healthy controls.<sup>44,45</sup> Theta waves are associated with cognitive processing and memory formation, and increased theta activity in the temporal lobe has been linked to episodic memory deficits in AD (21). In addition, studies have found that theta wave activity in the parietal cortex is associated with semantic processing deficits in AD.<sup>46</sup>

Structural MRI studies have also demonstrated atrophy in the temporoparietal region in individuals with AD and MCI.<sup>47,48</sup> The temporoparietal region is a critical brain area involved in memory and language processing, and its atrophy is consistent with the cognitive deficits observed in AD and MCI.<sup>3</sup>

In previous oddball EEG studies, higher frontal-occipital gamma coherence and lower parieto-occipital gamma coherence were observed in AD patients with AD who received treatment compared to those who did not receive treatment.<sup>15,49</sup> It is unclear whether this pattern of activity is a compensatory mechanism or is caused by damage to inhibitory neurons. The findings of the current study also reflect this fronto-occipital connectivity, indicating that the oddball test can detect changes in these regions.

Studies using EEG and structural MRI have found that changes in the temporoparietal region, particularly in theta wave activity and atrophy, are distinguishing features of AD and MCI. In addition, alpha wave activity in the frontal and central areas has been found to be specific to the oddball test. These findings are consistent with previous studies that have observed changes in frontal activity during the oddball task and a decrease in temporoparietal connectivity and left temporal atrophy. The increased activity observed in the right superior lateral occipital cortex during resting-state activity may indicate a compensatory mechanism for neuronal degeneration. This is supported by previous EEG studies that have found reduced activity during task-based analysis.<sup>15,33,49-51</sup>

Our findings are consistent with previous studies that have identified altered connectivity in these brain areas in both MCI and AD.<sup>52,53</sup> Our study supports these studies by demonstrating these changes in connectivity may occur early in the disease process, potentially serving as markers of cognitive decline.

In summary, the findings of the current study are consistent with previous research on resting-state fMRI, EEG, and structural MRI in

AD and MCI. This research is important because it is the first in the literature to use a visual oddball task on fMRI in patients with aMCI. These findings suggest that the oddball test may be a useful tool for identifying early changes in brain activity in patients with aMCI. However, further research is needed to confirm these findings and determine the clinical utility of the oddball test in the diagnosis and treatment of aMCI and AD.

## 5 | LIMITATIONS

While our findings are promising, there are several limitations to our study. First, our sample size was relatively small, which may limit the generalizability of our findings. Second, our study was cross-sectional, which means that we cannot establish a causal relationship between changes in functional connectivity and the development of MCI. Longitudinal studies are needed to establish the temporal sequence of these changes and assess their predictive value for cognitive decline.

Despite these limitations, our study highlights the potential of ICA combined with the visual oddball task as a tool for detecting early signs of aMCI. This approach could be used in future studies to identify people at risk of developing cognitive decline and to evaluate the efficacy of interventions aimed at preventing or preventing the onset of dementia.

## 6 | CONCLUSION

Our study provides evidence that ICA combined with the visual oddball task can effectively identify changes in functional connectivity associated with aMCI. Future studies with larger sample sizes and longitudinal designs are needed to further validate this approach and investigate its potential as a diagnostic tool for cognitive decline.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the participants who took part in this study. We would like to acknowledge the contributions of the Department of Neurology of the faculty of Medicine Dementia Clinic and the Radiology Department staff to patient recruitment and evaluation.

## FUNDING INFORMATION

This project was funded by the Scientific Research Projects Coordination Unit of the University with number 2014-154.

## CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no financial or personal relationships that may have influenced the work presented in this manuscript. They have no conflict of interest to disclose.

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available due to privacy or ethical restrictions.

## ORCID

Kerem Kemik  <https://orcid.org/0000-0002-0710-1707>

Emel Ada  <https://orcid.org/0000-0002-0463-0945>

Berrin Çavuşoğlu  <https://orcid.org/0000-0003-1997-8861>

Cansu Aykaç  <https://orcid.org/0000-0001-8702-5478>

Derya Durusu Emek-Savaş  <https://orcid.org/0000-0001-7042-697X>

Görsev Yener  <https://orcid.org/0000-0002-7756-4387>

## REFERENCES

- Petersen RC. Aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *Neurol Clin*. 2000;18(4):789-806.
- Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment 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(3):270-279.
- Sorg C, Riedl V, Mühlau M, et al. Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(47):18760-18765.
- Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect*. 2012;2(3):125-141.
- Rosazza C, Minati L, Ghielmetti F, Mandelli ML, Bruzzone MG. Functional connectivity during resting-state functional MR imaging: study of the correspondence between independent component analysis and region-of-interest-based methods. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012;33(1):180-187.
- Arfanakis K, Cordes D, Haughton VM, Moritz CH, Quigley MA, Meyerand ME. Combining independent component analysis and correlation analysis to probe interregional connectivity in fMRI task activation datasets. *Magn Reson Imaging*. 2000;18(8):921-930.
- Calhoun VD, Adali T. Unmixing fMRI with independent component analysis. *IEEE Eng Med Biol Mag*. 2006;25(2):79-90.
- Babiloni C, Vecchio F, Mirabella G, et al. Activity of hippocampal, amygdala, and neocortex during the Rey auditory verbal learning test: an event-related potential study in epileptic patients. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(8):1351-1357.
- Duff EP, Trachtenberg AJ, Mackay CE, et al. Task-driven ICA feature generation for accurate and interpretable prediction using fMRI. *Neuroimage*. 2012;60(1):189-203.
- Erhardt EB, Rachakonda S, Bedrick EJ, Allen EA, Adali T, Calhoun VD. Comparison of multi-subject ICA methods for analysis of fMRI data. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(12):2075-2095.
- Huang H, Ding M. Linking functional connectivity and structural connectivity quantitatively: a comparison of methods. *Brain Connect*. 2016;6(2):99-108.
- Warbrick T, Reske M, Shah NJ. Do EEG paradigms work in fMRI? Varying task demands in the visual oddball paradigm: implications for task design and results interpretation. *Neuroimage*. 2013;77:177-185.
- Gungen C, Ertan T, Eker E, et al. Reliability and validity of the standardized mini mental state examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population. *Turk Psikiyatri Derg*. 2002;13(4):273-281.
- Hughes CP, Berg L, Danziger W, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry*. 1982;140:566-572.
- Basar E, Femir B, Emek-Savaş DD, et al. Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*. 2017;14:580-590.
- Miki M, Mareček R, Hluštík P, et al. Effects of spatial smoothing on fMRI group inferences. *Magn Reson Imaging*. 2008;26(4):490-503.
- Functional Analysis: Preparation. Spatial Smoothing. 2020 [cited 2023 17/06].

18. Behzadi Y, Restom K, Liao J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage*. 2007;37(1):90-101.
19. Calhoun VD, Adali T, Pearlson GD, Pekar JJ. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum Brain Mapp*. 2001;14(3):140-151.
20. Li YO, Adali T, Calhoun VD. Estimating the number of independent components for functional magnetic resonance imaging data. *Hum Brain Mapp*. 2007;28(11):1251-1266.
21. Pamilo S, Malinen S, Hlushchuk Y, Seppä M, Tikka P, Hari R. Functional subdivision of group-ICA results of fMRI data collected during cinema viewing. *PLoS One*. 2012;7(7):e42000.
22. Hyvarinen A. Fast and robust fixed-point algorithms for independent component analysis. *IEEE Trans Neural Netw*. 1999;10(3):626-634.
23. Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC. A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp*. 1996;4(1):58-73.
24. Chumbley J, Worsley K, Flandin G, Friston K. Topological FDR for neuroimaging. *Neuroimage*. 2010;49(4):3057-3064.
25. Cocchi L, Bramati IE, Zalesky A, et al. Altered functional brain connectivity in a non-clinical sample of young adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Neurosci*. 2012;32(49):17753-17761.
26. Zou KH, Warfield SK, Bharatha A, et al. Statistical validation of image segmentation quality based on a spatial overlap index. *Acad Radiol*. 2004;11(2):178-189.
27. Wynn JK, Jimenez AM, Roach BJ, et al. Impaired target detection in schizophrenia and the ventral attentional network: findings from a joint event-related potential-functional MRI analysis. *Neuroimage Clin*. 2015;9:95-102.
28. Eyler LT, Elman JA, Hatton SN, et al. Resting state abnormalities of the default mode network in mild cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;70(1):107-120.
29. Babiloni C, Carducci F, Lizio R, et al. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*. 2013;34(6):1427-1446.
30. Zhou B, Liu Y, Zhang Z, et al. Impaired functional connectivity of the thalamus in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a resting-state fMRI study. *Curr Alzheimer Res*. 2013;10(7):754-766.
31. Kim H. Involvement of the dorsal and ventral attention networks in oddball stimulus processing: a meta-analysis. *Hum Brain Mapp*. 2014;35(5):2265-2284.
32. Papaliagkas V, Kimiskidis V, Tsolaki M, Anogianakis G. Usefulness of event-related potentials in the assessment of mild cognitive impairment. *BMC Neurosci*. 2008;9:107.
33. Yener GG, Emek-Savaş DD, Lizio R, et al. Frontal delta event-related oscillations relate to frontal volume in mild cognitive impairment and healthy controls. *Int J Psychophysiol*. 2016;103:110-117.
34. Talwar P, Kushwaha S, Chaturvedi M, Mahajan V. Systematic review of different neuroimaging correlates in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Clin Neuroradiol*. 2021;31(4):953-967.
35. Packard MG, Knowlton BJ. Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annu Rev Neurosci*. 2002;25:563-593.
36. Madsen SK, Ho AJ, Hua X, et al. 3D maps localize caudate nucleus atrophy in 400 Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and healthy elderly subjects. *Neurobiol Aging*. 2010;31(8):1312-1325.
37. Wu Z, Wu J, Chen X, et al. Identification of Alzheimer's disease progression stages using topological measures of resting-state functional connectivity networks: a comparative study. *Behav Neurol*. 2022;2022:9958525.
38. Kravitz DJ, Saleem KS, Baker CI, Mishkin M. A new neural framework for visuospatial processing. *Nat Rev Neurosci*. 2011;12(4):217-230.
39. Rottschy C, Langner R, Dogan I, et al. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. *Neuroimage*. 2012;60(1):830-846.
40. Finger E, Zhang J, Dickerson B, et al. Disinhibition in Alzheimer's disease is associated with reduced right frontal pole cortical thickness. *J Alzheimers Dis*. 2017;60(3):1161-1170.
41. Du J, Rolls ET, Cheng W, et al. Functional connectivity of the orbitofrontal cortex, anterior cingulate cortex, and inferior frontal gyrus in humans. *Cortex*. 2020;123:185-199.
42. Koenigs M, Barbey AK, Postle BR, Grafman J. Superior parietal cortex is critical for the manipulation of information in working memory. *J Neurosci*. 2009;29(47):14980-14986.
43. Tulay EE, Güntekin B, Yener G, et al. Evoked and induced EEG oscillations to visual targets reveal a differential pattern of change along the spectrum of cognitive decline in Alzheimer's disease. *Int J Psychophysiol*. 2020;155:41-48.
44. Olichney JM, van Petten C, Paller KA, Salmon DP, Iragui VJ, Kutas M. Word repetition in amnesia. Electrophysiological measures of impaired and spared memory. *Brain*. 2000;123(Pt 9):1948-1963.
45. Brunet D, Murray MM, Michel CM. Spatiotemporal analysis of multichannel EEG: CARTOOL. *Comput Intell Neurosci*. 2011;2011:813870.
46. Cacioppo JT, Tassinary LG, Berntson GG. *Handbook of Psychophysiology*. 3rd ed. Cambridge University Press; 2007:898.
47. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: a review and analysis. *Brain Res Brain Res Rev*. 1999;29(2-3):169-195.
48. Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neurophysiology of aging brain: from normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol*. 2007;83(6):375-400.
49. Stevens AA, Skudlarski P, Gatenby JC, Gore JC. Event-related fMRI of auditory and visual oddball tasks. *Magn Reson Imaging*. 2000;18(5):495-502.
50. Parra MA, Ascencio LL, Urquina HF, et al. P300 and neuropsychological assessment in mild cognitive impairment and Alzheimer dementia. *Front Neurol*. 2012;3:172.
51. Farina FR, Emek-Savaş DD, Rueda-Delgado L, et al. A comparison of resting state EEG and structural MRI for classifying Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neuroimage*. 2020;215:116795.
52. Buckner RL, Snyder AZ, Shannon BJ, et al. Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J Neurosci*. 2005;25(34):7709-7717.
53. Pihlajamäki M, DePeau KM, Blacker D, et al. Impaired medial temporal repetition suppression is related to failure of parietal deactivation in Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(4):283-292.

## SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

**How to cite this article:** Kemik K, Ada E, Çavuşoğlu B, Aykaç C, Emek-Savaş DD, Yener G. Functional magnetic resonance imaging study during resting state and visual oddball task in mild cognitive impairment. *CNS Neurosci Ther*. 2023;00:1-9. doi:[10.1111/cns.14371](https://doi.org/10.1111/cns.14371)