

Alzheimer Hastalığında Olağan Durum Ağı Bağlantısallığı



Elif YILDIRIM¹, Ezgi SONCU BÜYÜKİŞCAN²

ÖZET

SUMMARY

Default Mode Network Connectivity in Alzheimer's Disease

Amaç: Alzheimer hastalığı (AH) beyinde yapısal ve işlevsel değişimler meydana getiren nörodejeneratif bir hastalıktır. Gelişen beyin görüntüleme yöntemleri sayesinde AH patolojisine eşlik eden yapısal ve işlevsel bağlantılardaki bozulmalar gitgide daha görünür hale gelmiştir. AH'de dinlenme durumu bağlantısallığında, özellikle de olağan durum ağı (default mode network - DMN) olarak adlandırılan içsel bağlantısallık ağında farklılaşmalar görülmektedir. Bu çalışmada DMN bağlantısallık bulgularının incelenmesi ve tartışılması amaçlanmıştır.

Objective: Alzheimer's Disease (AD) is a neurodegenerative condition characterized by functional and structural changes in the brain that are increasingly better visualized with the advances in new brain imaging techniques. Connectivity changes under the resting state condition especially in the internal connectivity network, named as the *default mode network* (DMN), are observed in AD. This paper aimed to investigate and discuss the findings on DMN connectivity.

Yöntem: İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarında en yaygın kullanılan 2 temel metodoloji (tohum temelli ve bağımsız bileşen analizi) temel alınarak alanda yapılan çalışmalar incelenmiştir.

Method: The studies carried out by functional magnetic resonance imaging (fMRI), using the two most widely applied techniques, the seed-based method and independent component analysis (ICA), have been investigated.

Bulgular: Çalışmalar genel olarak, DMN bağlantısallığının AH süreci boyunca ilerleyici bir şekilde bozulduğunu göstermektedir. DMN alt sistemlerinin AH'nin prelinik ve prodromal evrelerinde farklı bağlantısallık örüntüleri gösterdiği de belirtilmektedir. DMN'deki bozulmanın diğer bağlantısallık ağlarındaki farklılaşma ile ilişkili olabileceğini öne süren kanıtlar da mevcuttur. Buna ek olarak, bulgular DMN'nin AH ile ilişkili nöropatoloji ve genetik risk faktörleri ile olan ilişkisine de işaret etmektedir.

Results: Studies generally indicate a progressive impairment in DMN connectivity during the course of AD. It has been also stated that DMN subsystems show differential connectivity patterns in the preclinical and prodromal stages of AD. There is also evidence suggesting that impairment in DMN connectivity could be associated with different connectivity patterns in other networks. Furthermore, findings point towards a relationship between DMN and AD-related neuropathology and genetic risk factors.

Sonuç: AH'nin beyinde başta DMN olmak üzere diğer dinlenme durumu ağlarında işlevsel bozulmalara yol açan yaygın bir diskonneksiyon sendromu olduğu öne sürülebilir. Buna ek olarak, prelinik vakalarda ve risk taşıyan kişilerde de saptanabilen AH ile ilişkili işlevsel bağlantısallık değişimleri AH için muhtemel bir biyo-belirteç olabilir.

Conclusion: It may be proposed that AD is a generalized disconnection syndrome that causes functional impairments in resting state networks, particularly in DMN. In addition to this, AD-related functional connectivity changes observed in preclinical cases and risk carriers might be a potential bio-marker for AD.

Anahtar Sözcükler: Alzheimer hastalığı, manyetik rezonans görüntüleme, fonksiyonel nörogörüntüleme

Keywords: Alzheimer's disease, magnetic resonance imaging, functional neuroimaging

Dinlenme Durumu İşlevsel Manyetik Görüntüleme

Beyin, işlevsel ve yapısal olarak birbirine bağlanmış alanlardan oluşan karmaşık bir ağıdır. Nörogörüntüleme verisinin elde edilmesi ve analizindeki ilerlemeler sonucunda günümüzde insan beyninin işlevsel bağlantısallığı incelenebilir hale gelmiştir. İşlevsel bağlantısallık, anatomik olarak birbirinden ayrı

beyin bölgelerinin nöronal aktivasyon örüntülerinin zamansal olarak birbirine bağımlı olma durumu olarak tanımlanmaktadır (van den Heuvel ve Hulshoff Pol 2010).

Son yıllarda birçok nörogörüntüleme çalışması, dinlenme (rest) durumunda beyin bölgelerinin işlevsel zaman serileri

Geliş Tarihi: 22.07.2018, **Kabul Tarihi:** 24.03.2019, **Çevrimiçi Yayın Tarihi:** 03.08.2019

¹Dr. Öğr. Üyesi, Işık Üniv. Psikoloji Bl., İstanbul, ²Dr. Öğr. Üyesi, Yeditepe Üniv. Psikoloji Bl., İstanbul.

EY: <https://orcid.org/0000-0003-3445-9197>, ESB: <https://orcid.org/0000-0003-1305-0560>

Psik. Dr. Elif Yıldırım, e-posta: elif.yildirim@isikun.edu.tr

<https://doi.org/10.5080/u23526>

arasındaki eş-aktivasyon seviyesini *dinlenim durumu işlevsel manyetik rezonans görüntüleme* (resting-state functional magnetic resonance imaging) kullanarak değerlendirmektedir. Farklı beyin bölgeleri arasındaki BOLD (kan oksijen seviyesi bağımlı) sinyalindeki senkronize düşük frekanslı dalgalanmalar (~0.01-0.1 Hz) ilk olarak Biswal ve arkadaşları (1995) tarafından keşfedilmiştir. Bu keşfi takiben, işlevsel olarak birbiriyle bağlı, görev esnasında benzer uzaysal örüntü ile paralel bir şekilde aktivite artışı ya da azalması gösteren (Smith ve ark. 2009) ve sıklıkla yüksek bilişsel işlevleri destekleyen (Biswal ve ark. 2010) birçok içrek bağlantısallık ağı (intrinsic connectivity network – ICN) tanımlanmıştır (Beckmann ve ark. 2005, Fox ve ark. 2005, Damoiseaux ve ark. 2006). İşlevsel bağlantısallığı hesaplamak için kullanılan birçok farklı istatistiksel ve matematiksel yaklaşım mevcut olmakla birlikte (derleme için bkz: Lee ve ark. 2013), en fazla kullanılan yaklaşımlar tohum temelli (seed based) yaklaşım ile bağımsız bileşen analizidir (independent component analysis – ICA).

Tohum temelli yaklaşımda, bir “tohum” - daha çok *a priori* olarak belirlenen bir alan (region of interest - ROI) - seçilir ve bu tohumdaki aktivasyonun zaman akışı çıkartılır. Sonrasında bu zaman akışının yine *a priori* olarak belirlenen alanlarla ilişkisi ve beyindeki diğer tüm voksellerin zaman serileri ile korelasyonu test edilir (Fox ve Raichle 2007). Tohumla yüksek değerde pozitif korelasyon gösteren alanlar işlevsel olarak ortak çalışan alanlar olarak belirlenirken; birbirleri ile negatif korelasyon gösteren alanlar farklı ağa ait olarak kabul edilir. ICA ise, beyin alanlarını eş zamanlı olarak ele alır ve tüm beyin voksellerinden gelen spontan BOLD sinyallerini uzaysal olarak birbiriyle örtüşmeyen fakat zamansal olarak birbiriyle uyumlu olan ağlara ayırıştırır (Beckman ve ark. 2005). ROI güdümlü olan tohum temelli yaklaşımdan farklı olarak, ICA veri güdümlüdür. ICA'nın *a priori* varsayımları olmayabileceği için, ICA hemodinamik tepki fonksiyonunun şekli hakkında kısıtlamalar dayatmaz ve bu nedenle de model bağımsız bir yaklaşımdır.

Dinlenim Durumu Ağları

Hem tohum temelli analiz (Damoiseaux ve ark. 2006) hem de ICA (Beckmann ve ark. 2005) kullanılarak tanımlanan ve çalışmalarda sıklıkla benzer şekilde belirlenen farklı ağlar mevcuttur. En fazla çalışılan ICN olan *olağan durum ağı* (default mode network - DMN), görev olmadığında aktivitesi artan beyin bölgelerini içerir ki, bu nedenle bu ağ “görev negatif” olarak adlandırılır ve “görev pozitif” ağlarla ters ilişki içindedir (Fox ve ark. 2005). DMN, posterior singulat korteks (PCC) ve bitişindeki precuneus, medial prefrontal korteks (mPFC), medial ve inferior temporal lob (MTL/ITL) ile inferior parietal lobülü (IPL) içerir (Greicius ve ark. 2003, Buckner ve ark. 2008). Otobiyografik bellek, kişinin kendine ya da geleceğine ilişkin düşünmesi, zihin kuramı ve

afektif karar verme gibi bireyleri içsel zihinsel aktiviteye sevk eden görevlerin DMN içindeki alanları aktiflediği saptanmıştır (derlemeler için bkz: Buckner ve ark. 2008, Spreng ve ark. 2009). DMN'nin bilişsel işlevi tam olarak anlaşılammış olsa da, görev negatif durumdan epizodik bellek, içe bakış ve dikkat gibi yüksek düzey bilişsel işleme içeren görevlere geçişte bozulmanın DMN'deki azalmış bağlantısallıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (Grady ve ark. 2010).

Araştırmalar (Uddin ve ark. 2009, Andrews – Hanna ve ark. 2010), DMN'nin homojen olmadığını ve alt sistemleri aracılığı ile belirli işlevlere katkıda bulunduğunu göstermektedir. Buckner ve arkadaşları (2008), DMN'nin en az iki alt sistem içerdiğini öne sürmektedir. Hippokampal formasyon ve parahippokampal korteksi içeren MTL alt sistemi, bellek işlevleri ve eski bilgilerin başarılı bir şekilde geri çağırılması ile aktiflenirken; PCC, ventral mPFC ve IPL'yi içeren mPFC alt sistemi, kişi ile alakalı zihinsel simülasyonlara katılmaktadır. Andrews - Hanna ve ark. (2010) ise, orta hatta yer alan ve anterior mPFC ve PCC'yi içeren ana bir sistem ve bu sistem ile ilişkili iki alt sistem tanımlamıştır: kişinin kendisi ve diğerlerinin zihinsel durumlarını işlemlediğinde aktif hale gelen dorsal mPFC alt sistemi ve hatırlamayı kolaylaştırıcı (mnemonic) imgeleştirme temelli işlemleri kullanılarak geleceğin simule edildiği durumlarda seçici olarak aktivite gösteren MTL alt sistemi. Ana sistemin MTL ve dorsal mPFC alt sistemleri ile etkileşim göstererek kişisel olarak önemli olan olayların zihinsel modellerinin oluşturulmasını kolaylaştırdığı öne sürülmektedir.

Her ne kadar işlevsel olarak farklılaşan alt sistemlerin tam olarak işlevi ya da anatomisi bilinmiyor olsa da, DMN'deki işlevsel heterojenite ve bunun bellek oluşumu sırasında farklı rollere sahip olduğu genel olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda (Daselaar ve ark. 2009, Huijbers ve ark. 2013 gibi) DMN aktivitesinin geçmiş olayları geri getirme sırasında arttığı; yeni olayların belleğe kodlanması sırasında ise azaldığı belirtilmiştir. Bu bulguya ek olarak, yakın tarihte sol mPFC'deki aktivasyonun bellekteki kodlama sürecindeki başarıyı yordadığı ve başarısız kodlama esnasında PCC aktivasyonunun arttığı bulunmuştur (Maillet ve Rajah 2014). Bir başka çalışmada Sestieri ve arkadaşları (2011), bellekteki geri çağırma sürecinde PCC/precuneus ve angular girustaki aktivasyonun arttığını, mPFC'te ise aktivasyonun azaldığını saptamıştır. Yakın tarihli bir çalışmada da (Huo ve ark. 2018), önceki bulgularla uyumlu bir şekilde sağlıklı yaşlı bireylerde DMN'nin alt sistemlerinin farklı bellek süreçlerini desteklediği gösterilmiştir.

DMN dışında, çalışmalarda sıklıkla tanımlanan birçok ağ mevcuttur. İlk tanımlanan ağ olan sensorimotor ağ (SMN), motor yürütme ve somatosensoriel bileşenlerle ilişkilidir (Biswal ve ark. 1995, Smith ve ark. 2009). Frontoparietal ağlar birçok bilişsel işlev ve dil işleme ile bağlantılıdır (Smith ve ark. 2009, Zuo ve ark. 2010). Dorsal dikkat ağı (DAN),

dikkat modülasyonunda ve bilişsel kontrolde yer alan istemli oryantasyon ile ilişkilendirilirken; ventral dikkat ağının (VAN) dikkat çeken uyarıların saptanmasına dahil olduğu öne sürülmektedir (Corbetta ve Shulman 2002, Fox ve ark. 2006). Bu ağlara ek olarak, bilateral ventral ve dorsal anterior insula, anterior singulat korteks (ACC), ventral striatum, talamus, amigdalanın merkez çekirdeği, hipotalamus ve beyin sapı alanlarını içeren dikkat çekerekli ağ (Saliency network – SN), emosyonel olarak önemli içsel ve dışsal uyarıların tanımlanmasında aktive olmaktadır. Bu uyarı hedeflerine dikkati yönlendiren ağ ise, yürütücü kontrol ağ (Executive control network – ECN) olarak tanımlanmaktadır (Seeley ve ark. 2007).

Alzheimer Hastalığında DMN Bağlantısallığı

Beyinde yapısal ve işlevsel bozulmalara yol açan nörodejeneratif bir hastalık olan Alzheimer hastalığı (AH), çekirdeğini epizodik bellek bozukluklarının oluşturduğu ilerleyici bir bilişsel bozulma ile karakterizedir. Hastalığın nöropatolojisinin 2 temel bileşeni vardır: nörofibriler yumaklar ve amiloid plaklar (Querfurth ve LaFerla 2010). AH'nin tipik formunda, nörofibriler yumakların oluşumunun altında yatan tau patolojisi ilk olarak MTL yapılarını tutar ve bu durum AH'nin yarattığı demans sendromunun klinik belirtileri ile uyumludur (Braak ve Braak 1991). Tau patolojisi hastalığın klinik seyriyle paralel ilerlerken; amiloid patolojisi klinik belirtilerin ortaya çıkmasından yıllar önce oluşmaya başlar ve DMN'yi oluşturan yapıları tutar (Buckner ve ark. 2005, Sperling ve ark. 2009). DMN'nin epizodik bellek süreçlerine dahil olduğu iddia edilmektedir (Raichle ve ark. 2001). Ayrıca DMN'nin nörofibriler yumakların gözlendiği MTL yapılarına da yaygın projeksiyonları vardır (Buckner ve ark. 2008). Tüm bu nedenlerle, AH ile ilişkili işlevsel nörogörüntüleme çalışmalarının büyük bir kısmı DMN'ye odaklanmıştır. Bu makalede de, AH'de DMN odaklı işlevsel bağlantısallık literatürünün gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

İlk çalışmalar, AH'de ilk etkilenen ve hastalık şiddeti ile ilişkili olan (Braak ve Braak 1991) hippokampus odaklanmıştır. Hippokampus merkez alınarak yapılan çalışmalarda (Allen ve ark. 2007, Greicius ve ark. 2004), bu bölgenin kortikal ve subkortikal alanlarla bağlantısallığının AH'de sağlıklı kontrollere kıyasla azaldığı bulunmuştur. Bu sonuçlar yakın tarihli çalışmalarda da tekrarlanmıştır (Sohn ve ark. 2014, Tahmasian ve ark. 2015). Ayrıca AH'nin prodromal evresi olarak tanımlanan ve AH'ye dönüşme oranı oldukça yüksek olan Hafif Kognitif Bozukluk (HKB) tanılı hastalarda da benzer bağlantısallık örüntüsü ile karşılaşılmaktadır (Das ve ark. 2015).

Dinlenme durumunda ölçülen bağlantısallıktaki değişimlere ilginin artması ile odak hippokampustan, geniş ölçekli alanlara kaymıştır. DMN bağlantısallığında değişim rapor etmeyen

ve bunu hastalardaki yüksek bilişsel işleme ya da hastaların erken evrede olmaları ile ilişkilendiren çok az sayıda çalışmaya karşın (Gour ve ark. 2011, Lowther ve ark. 2014 gibi), genel olarak AH'de DMN'nin azalmış bağlantısallık gösterdiği belirtilmektedir (meta analizler için bkz: Li ve ark. 2015, Badhwar ve ark. 2017).

ICA yönteminin kullanıldığı birçok çalışmada (Greicius ve ark. 2004, Zhou ve ark. 2010, Agosta ve ark. 2012, Binnewijzend ve ark. 2012, Balthazar ve ark. 2014a), AH demansında DMN bağlantısallığının azaldığı gösterilmiştir. DMN'nin merkez alanlarından posterior singulat korteksin (Wang ve ark. 2007, Zhang ve ark. 2010, Brier ve ark. 2012) ve precuneusun (Wang ve ark. 2006, Sheline ve ark. 2010a) frontal, temporal ve parietal alanlarla olan bağlantısallığının azaldığı rapor edilmiştir. Benzer değişiklikler HKB hastalarında da gösterilmiştir (Sorg ve ark. 2007, Qi ve ark. 2010, Tahmasian ve ark. 2015). Yapılan çalışmalar, AH'deki erken DMN işlevsel bozulmasının medial temporal lob ve posterior singulat korteks / precuneusu içerdiğini (Greicius ve ark. 2004, Sorg ve ark. 2007, Qi ve ark. 2010, Zhou ve ark. 2010) ve bu bozulmanın hastalık şiddetinin artması ile paralel olarak daha da artarak lateral parietal ve medial frontal alanlara doğru genişlediğini göstermektedir (Zhang ve ark. 2010). AH'de DMN bağlantısallığını inceleyen çalışmaların özeti Tablo 1'de verilmiştir.

Petrella ve ark. (2011), DMN bağlantısallığındaki azalmanın HKB'den AH demansına dönüşümü yordadığını belirtmişlerdir. Buna ek olarak, DMN bağlantısallığındaki farklılaşmanın HKB'de olduğu kadar, prelinik AH evrelerinde de (derleme için bkz: Sperling ve ark. 2014) gözlendiği bilinmektedir. Dinlenme durumu bağlantısallığının AH evreleri için muhtemel bir biyo-belirteç olarak ele alınabileceği düşünülmektedir (Hohenfeld ve ark. 2018) ve bu nedenle semptomatik ya da asemptomatik AH hastaları ve risk taşıyan kişilerle yapılan bağlantısallık çalışmaları hız kazanmıştır.

Dinlenme durumu bağlantısallığındaki değişimlerin bazılarının hem erken başlangıçlı AH ile ilişkili genetik mutasyon taşıyıcılarında, hem de otozomal dominant AH ilişkili genetik mutasyon taşıyıcılarında gözlendiği belirtilmektedir. Thomas ve ark. (2014) yaptıkları geniş örneklemlerli çalışmalarında, erken başlangıçlı AH vakalarında DMN bağlantısallığındaki azalmanın geç başlangıçlı vakalara kıyasla biraz daha fazla olduğunu göstermiştir. Buna karşın Gour ve ark. (2014), hem erken hem de geç başlangıçlı vakalarda DMN'de azalmış bağlantısallık saptamıştır. Bu çalışmada, iki grubu birbirinden ayıran bağlantısallık örüntüsünün DMN'den ziyade, dikkat ve yürütücü işlevler ağlarında olduğu bulunmuştur. Bilişsel olarak normal olan fakat geç başlangıçlı AH için genetik risk taşıyan kişilerin (en az bir APOEε4 alleli taşıyıcıları) de, başta DMN olmak üzere çeşitli dinlenme durumu ağlarında anormal bağlantısallık gösterdikleri çalışmalarda gösterilmiştir (Filippini ve ark. 2009, Sheline ve ark. 2010a, Machulda

Tablo 1. Alzheimer Hastaları ile Yapılan DMN Bağlantısallığını İnceleyen Çalışmalar

Çalışma	Örneklem	Yöntem	DMN bulguları	Ek bulgular
Greicius ve ark. (2004)	13 AH – 14 yaşlı SK – 14 genç SK	ICA	AH ↓ (PCC, HC) (yaşlı SK'ya kıyasla)	
Allen ve ark (2007)	8 AH – 8 SK	SB (HC)	AH ↓ frontal	
Wang ve ark. (2007)	17 AH – 17 SK	SB (PCC)	AH ↓ Pc, STG, sol SFG	
Sorg ve ark. (2007)	24 HKB – 16 SK	ICA	HKB ↓ (PCC, sağ mPFC)	HKB ↓ yürütücü kontrol ağı
Gour ve ark. (2011)	13 AH (erken ve HKB) – 12 SK	ICA	İki grup arası fark yok	AH ↑ anterior temporal ağ Anterior temporal ağ bellekle ilişkili
Qi ve ark. (2010)	14 HKB – 14 SK	ICA	HKB'de ↓ (bilateral PCC, sağ IPL, sağ FG) HKB'de ↑ (sol SFG, mPFC, IPL, MTG)	
Zhang ve ark. (2010)	46 AH, 16 SK	SB (PCC)	AH ↓ HC, Pc, mPFC, görsel korteks AH ↑ FP	Hastalık şiddeti ile bağlantısallık ilişkili
Zhou ve ark. (2010)	12 AH – 12 SK – 12 dvFTD	SB - ICA	AH ↓ (mPFC, Pc, MTG)	AH ↑ SN dvFTD'de AH'nin tam tersi bağlantısallık
Sheline ve ark. (2010)	35 AH – 68 SK (48 PIB(-) - 20 PIB(+))	SB (Pc)	AH ↓ HC, ACC, PHc (PIB (-) kıyasla) AH ↑ görsel ağ	PIB (-) ve PIB (+) arasında benzer bağlantısallık örüntüsü
Petrella ve ark. (2011)	12 AH – 31 HKB – 25 SK	ICA	AH ve HKB ↓ (SK'ya kıyasla) AH'ye dönüşen HKB ↓PCC/Pc ve IFL (dönüşmeyen HKB'ye kıyasla)	
Brier ve ark (2012)	386 SK - 91 CDR 0,5 – 33 CDR1	SB (PCC)	CDR 0,5 ve 1 ↓ (CDR 0'a kıyasla)	DMN haricinde, SMN, ECN, SN ve DAN da incelenmiş CDR1 tüm ağlarda azalma CDR 0,5 SN artış, diğer ağlarda azalma
Jin ve ark. (2012)	8 HKB – 8 SK	ICA	AH ↓ (PCC, MTG, MTL) AH ↑ (mPFC, sol IPL)	
Binnewijzend ve ark. (2012)	39 AH – 23 HKB – 43 SK	ICA	AH ↓ (SK'ya kıyasla) Stabil HKB ↑ (AH'ye kıyasla)	AH ↓ görsel ağ, bazal ganglion serebellum ağı bilişsel işlevler ile bağlantısallık ilişkili
Damoiseaux ve ark. (2012)	21 AH – 18 SK	ICA	AH ↓ posterior DMN AH ↑ anterior DMN	
Agosta ve ark. (2012)	12 AH – 12 HKB – 13 SK	ICA	AH ↓ DMN	AH ↑ frontal ağlar
Li ve ark. (2013)	21 AH – 36 HKB – 23 SKB – 17 diğer demanslar	SB (Pc)		AH, HKB ve SKB'de nöropatoloji ile ilişki (özellikle HKB'de)
Koch ve ark. (2015)	24 AH – 16 SK	ICA	AH ↓ DMN	AH ↓ dikkat ağı Bilişsel işlevlerle bağlantısallık ilişkili, PCC'deki PIB alınımı ile bağlantısallık ilişkili (-)
Balthazar ve ark. (2014)	20 AH – 17 SK	ICA	AH ↓ DMN	AH ↑ anterior SN Nöropsikiyatrik belirtilerle SN bağlantısallığı ilişkili
Gour ve ark. (2014)	14 EBAH – 14 genç kontrol 14 GBAH – 14 yaşlı kontrol	SB (PCC)	EBAH ve GBAH ↓ DMN (kontrollere kıyasla)	EOAH ↓ frontal ağ ve ↑ ATN GBAH ↓ ATN ve ↑ frontal ağ
Sohn ve ark. (2014)	28 AH – 38 HKB – 22 SK	SB (sağ ve sol HC)	Sol HC için AH ve HKB ↓ Pc ve parietal lob (SK'ya kıyasla)	Sol HC için HKB ↑ ACC Bozulma hastalık şiddeti ile ilişkili
Myers ve ark. (2014)	24 HKB – 16 SK	ICA	HKB ↓ posterior ve anterior DMN	HKB ↓ sağ dikkat Amiloid beta birikimleri DMN ve fronto-parietal ağ ile ilişkili

Tablo 1'in devamı

Çalışma	Örneklem	Yöntem	DMN bulguları	Ek bulgular
Lowther ve ark. (2014)	13 AH – 15 DLB - 40 SK	ICA	AH ve SK arasında farklılık yok	DLB ↓ DMN, SN ve ECN (AH ve SK'ya kıyasla) DLB ↑ Bazal ganglion (AH ve SK'ya kıyasla)
Das ve ark. (2015)	30 HKB, 39 SK	SB (MTL)	HKB ↓ anterior ve posterior MTL	HKB'de MTL alanlarında kortikal kalınlık azalmış
Tahmasian ve ark. (2015)	40 AH – 21 HKB – 26 SK	SB (HC)	AH ↓ Pc (SK'ya kıyasla) HKB ↓ Pc (SK'ya kıyasla)	PET ile saptanan glukoz metabolizması Pc'de kötü
Chong ve ark. (2017)	47 AH – 47 AH +CV – 47 SK	SB (PCC)	AH ↓ (SK'ya kıyasla)	AH ↓ DMN (AH -CV kıyasla)

AH: Alzheimer hastalığı, HKB: Hafif kognitif bozukluk, SK: Sağlıklı kontrol, ICA: Bağımsız bileşen analizi, SB: Töhum temelli yaklaşım, DMN: Olağan durum ağı, HC: Hippokampus, PCC: Posterior cingulat korteks, Pc: Precuneus, IFG: Inferior frontal girus, mPFC: Medial prefrontal korteks, STG: Superior temporal girus, SFG: Superior frontal girus, MTG: Medial temporal girus, FG: Frontal girus, MTL: Medial temporal lob, PHc: Parahippokampal korteks, ACC: Anterior cingulat korteks, CDR: Klinik demans evrelendirme ölçeği, ECN: Yürütücü kontrol ağı, SMN: Somatomotor ağı, SN: Dikkat çekerlik ağı, DAN: Dorsal dikkat ağı, ATN: Anterior temporal ağı, dvFTD: davranışsal variant frontotemporal demans, DLB: Lewy cisimcikli demans, PIB: Pittsburgh bileşeni, PET: Pozitron emisyon tomografisi, EBAH: Erken başlangıçlı AH, GBAH: Geç başlangıçlı AH, CV: Serebrovasküler hastalık

ve ark. 2011, Wang ve ark. 2015). Filippini ve arkadaşları (2009) ICA kullandıkları çalışmalarında, APOE ε4 taşıyıcısı genç bireylerin artmış DMN bağlantısallığı gösterebildiğini; Sheline ve arkadaşları (2010a) ise precuneusun diğer alanlarla olan bağlantısallığında çeşitli anormalliklerin gözlemlendiğini iddia etmiştir. Matura ve ark. (2014), asemptomatik APOEε4 taşıyıcılarındaki artmış PCC bağlantısallığının epizodik bellek performansı ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Risk taşıyan kişilerde görülen bağlantısallıktaki artışın, olası bilişsel bozulmalar için bir telafi mekanizması olduğu düşünülebilir. Bu bulgular, işlevsel bağlantısallıktaki değişikliklerin hastalığın en erken evrelerinden itibaren mevcut olduğunu desteklemektedir (Sperling ve ark. 2014).

AH'ye ilişkin nöropatolojik değişimlerinden biri olan amiloid birikimi ile ilişkili yapılan çalışmalarda, pozitron emisyon tomografi (PET) ile saptanabilen serebral amiloidozu fazla olan sağlıklı yaşlı bireylerin DMN bağlantısallığının düşük amiloidoz grubuna göre azalmış olduğu saptanmıştır (Hedden ve ark. 2009, Sheline ve ark. 2010b). Benzer bulgular HKB hastalarında da gözlenmiştir (Drzezga ve ark. 2011). Buna karşın, Adriaanse ve arkadaşlarının (2014) AH hastaları ile yaptığı çalışmada, azalmış DMN bağlantısallığı ve amiloid yükü ile doğrudan bir ilişki saptanamamıştır. Amiloid birikiminin semptomatik evrede plato yapabileceği bulgusu ve çalışmadaki görece küçük örneklem bu sonuçla bağlantılı görünmektedir. PET çalışmalarına benzer şekilde, beyin omurilik sıvısındaki anormal amiloid seviyesinin de (Li ve ark. 2013, Wang ve ark. 2013) azalmış DMN bağlantısallığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. DMN alanlarının serebral kan akışı, aerobik glikoliz ve oksidatif glukoz metabolizması açısından maliyetli olması nedeniyle, DMN'nin metabolik disfonksiyon / oksidatif stres ve amiloid beta gibi toksik proteinlerin birikimine karşı hassas olabileceği öne sürülmektedir (Badhwar ve ark. 2017). Bu noktada, AH nöropatolojisinin bir diğer bileşeni olan tau seviyesinin de bağlantısallık ile olan ilişkisi bir diğer inceleme

alanı niteliğindedir. Schultz ve ark. (2017), amiloid birikimi olan sağlıklı kişileri iki gruba ayırdığı çalışmalarında, tau seviyesi düşük olan grubun artmış DMN bağlantısallığı gösterdiğini; fakat tau seviyesi yüksek olan grubun azalmış DMN bağlantısallığı gösterdiğini saptamıştır. Çalışmada DMN'ye ek olarak, dikkat çekerlik ağında da değişimler bulunmuştur. Yazarlar, bulgularını erken asemptomatik dönemlerdeki artmış amiloid seviyesinin bağlantısallıkta artmaya yol açabileceği, bu örüntünün taunun beyinde yayılmasını arttırabileceği ve yayılan taunun azalmış işlevsel bağlantısallığa neden olabileceği şeklinde yorumlamışlardır.

DMN'nin alt bileşenlerle farklı işlevlere katılabilmesi ve amiloid beta birikimlerinin özellikle PCC ve precuneus alanlarını içeren DMN'nin posterior bölümü ile örtüşmesi nedeniyle, AH'deki güncel çalışmalar DMN alt bileşenlerine odaklanmaya başlamıştır. DMN anterior ve posterior olarak ikiye ayrıldığında, DMN'deki bağlantısallık azalmasının genellikle posterior DMN'de olduğu saptanmaktadır (Sorg ve ark. 2007, Agosta ve ark. 2012, Damoiseux ve ark. 2012, Koch ve ark. 2015). Jones ve ark. (2016) yılında yayınladıkları ve ICA kullanılarak geniş bir örneklemde (N=128) DMN'nin alt sistemlerinin AH evreleri (preklinik – prodromal ve klinik evre) içinde inceledikleri çalışmalarında, amiloid plak birikiminden önce posterior DMN'nin bağlantısallığının azaldığını ve bunun hastalık evreleri boyunca devam edecek olan bağlantısallık kaskadını başlattığını iddia etmişlerdir. Genel olarak, işlevsel bağlantısallıktaki azalma ile patolojik değişimler ve dolayısıyla bilişsel bozulmalar arasında doğrudan bir ilişki olduğu düşünülmektedir; fakat bu noktada bağlantısallıktaki azalmanın amiloid toksisitesinin erken belirteci mi yoksa amiloid patolojisinin sonucu mu olduğu cevaplanması gereken bir soru niteliğindedir (Sheline ve ark. 2010b, Drzezga ve ark. 2011, Myers ve ark. 2014). Öte yandan Koch ve ark. (2015) posterior DMN yapılarındaki, özellikle de precuneustaki bağlantısallığın, amiloid beta patolojisinin bilişsel işlevlerin

bozulmasına yol açmada düzenleyici bir etkiye sahip olduğunu öne sürmüştür.

Diğer bir taraftan, bazı çalışmalarda anterior DMN'nin de farklılaşmış bağlantısallık örüntüsü gösterdiği belirtilmektedir. Örneğin, Damoiseaux ve ark (2012), AH'de azalmış posterior DMN bağlantısallığı ve buna ek olarak ventral ve anterior DMN'de artmış bağlantısallık rapor etmişler ve hastalar takip edildiğinde zaman içinde tüm ağlarda işlevsel bağlantısallığın azaldığını göstermişlerdir. HKB hastaları ile yapılan son yıllara ait çalışmalar da (Qi ve ark. 2010, Jin ve ark. 2012), posterior DMN'deki azalmış bağlantısallığa ek olarak anterior DMN'de artmış bir bağlantısallık olduğunu işaret etmektedir. Ayrıca, genetik olarak risk taşıyan kişilerle yapılan çalışmalarda posterior DMN alanlarında azalmış bağlantısallık ve frontal ve lateral DMN yapılarında artmış bağlantısallık saptanmaktadır (derleme için bkz: Chiesa ve ark. 2017). Bu sonuçlar, hastalığın erken evrelerinde farklılaşmaya başlayan ve muhtemelen telafi edilmeye çalışılan bağlantısallığın, hastalık ilerledikçe azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

Son yıllarda yapılan çalışmaların odağı, AH'deki DMN bağlantısallığının ilişkili olabileceği varsayılan yapısal kovaryans, bilişsel rezerv (cognitive reserve) gibi farklı etkenlere doğru genişlemektedir. Bazı çalışmalar (Seeley ve ark. 2009, Spreng ve Turner 2013, Montembeault ve ark. 2016), AH'deki beyin değişikliklerinin nasıl bir dağılım gösterdiğini incelemek için gri madde hacmi ya da farklı beyin bölgeleri arasındaki kortikal kalınlık farklılıklarının analiz edilmesi ile karakterize edilen yapısal beyin ağlarının (structural brain networks) AH'deki içsel bağlantısallık ağları ile ilişkisine odaklanmıştır. Bu çalışmaların sonuçları, DMN yapısal kovaryansının AH'de azaldığına işaret etmektedir. Montembeault ve arkadaşları (2016), heteromodal asosiyasyon alanları ve entorinal korteks arasındaki yapısal bağlantıdaki erken bozulmanın hipokampal formasyonun izolasyonuna yol açtığını ve bunun da AH'nin klinik belirtisi olan ilerleyici bellek bozulmalarını ortaya çıkarabileceğini iddia etmiştir. Weiler ve arkadaşları (2018), bilişsel rezerv seviyesi yüksek AH'li bireylerin ağ yetkinliklerinin daha iyi olduğunu ve daha zengin bilişsel rezervin hastalığa eşlik eden bilişsel bozulmalarla daha iyi başa çıkabilmeyi sağladığını öne sürmüştür. Yine yakın tarihli bir çalışmada da (Franzmeier ve ark. 2017), sol frontal korteks-teki artmış bağlantısallığın AH ilerlemesi esnasında bilişsel becerilerin daha iyi korunması ile ilişkili olduğu bulunmuştur. Bir diğer yandan, bir başka çalışma (Chong ve ark. 2017) serebrovasküler hastalıkların AH olan bireylerde daha fazla olması nedeniyle, serebrovasküler hastalık ve DMN ilişkisini incelemiş ve serebrovasküler hastalığı olmayan AH hastalarının posterior DMN bağlantısallığının azalmış olduğunu bulmuştur. Bu gibi çalışmalar ve ileride yapılacak çalışmalar, AH gelişimindeki nöropatoloji, bağlantısallık ve bilişsel bozulmalar arasındaki karmaşık ilişkinin anlaşılabilmesi için önem taşımaktadır.

DMN bulguları kadar tutarlı olmamakla birlikte, AH'de dikkat ağlarında (Li ve ark. 2012, van Dam ve ark. 2013), yürütücü kontrol ağında (Sorg ve ark. 2007, Weiler ve ark. 2014) ve dikkat çekerlik ağında (Balthazar ve ark. 2014a, He ve ark. 2014) bozulmalar rapor eden çalışmalar da mevcuttur. Bazı çalışmalarda azalmış DMN bağlantısallığı, artmış ECN bağlantısallığı (Agosta ve ark. 2012) ya da artmış SN bağlantısallığı ile ilişkilendirilmektedir (Zhou ve ark. 2010). AH'deki ilerleyici DMN bozulmasının SN işlevini bozuyor olduğu ve bu nedenle de karşılıklı çalışan ve birbirleri üzerinde baskılayıcı etkileri olan bu iki ağı işleyişinin farklı şekillerde değişebileceğini belirtilmektedir (Zhou ve ark. 2010). Geniş örneklemli bir çalışmada ise (Brier ve ark. 2012) katılımcılar AH seviyesini gösteren Klinik Demans Derecelendirme (CDR) skorlarına göre ayrılmış ve katılımcıların DMN, SN, ECN, DAN ve SMN bağlantısallıkları incelenmiştir. Elde edilen sonuçlar, CDR skoru 1 olan kişilerin (erken evre demans) tüm ağlarda azalmış bağlantı gösterdiğini, CDR skoru 0,5 olanların SN hariç ağlarda azalmış bağlantısallık gösterdiğini ve CDR skoru 0 ve 0,5 (HKB'ye karşılık gelmektedir) olanların SN bağlantısallığının arttığını göstermiştir. Bu bulgular, AH'nin farklı seviyelerinde belirli ağların seçici olarak etkilediğini ve ICN'deki seçici bozukluk örüntülerinin AH'nin belirttilerini karakterize edebileceği iddialarını desteklemektedir (Zhou ve ark. 2017).

Sonuç ve Gelecek Çalışmalara Öneriler

Sonuç olarak, AH'de dinlenme durumu bağlantısallığını inceleyen çalışmalar DMN başta olmak üzere, beyin ağlarında hastalığın farklı evrelerine özel belirli örüntülerin ve değişimlerin olduğunu göstermektedir. Yakın tarihli çalışmalar, DMN'nin posterior ve anterior gibi alt sistemleri ile SN, ECN, sensorimotor gibi diğer ağların bağlantısallığında da değişimlerin olduğunu öne sürmektedir. Bu nedenle, gelecek çalışmalar için çalışma odağının genişletilmesi, ağlar arasındaki ilişkilerin incelenmesi ve amiloid ve tau patolojisi ile var olan ilişkinin farklı açılardan değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Ayrıca işlevsel bağlantısallıktaki anormal değişimlerin AH belirttilerinin ortaya çıkmasından önce saptanabiliyor olması, risk taşıyan kişilerde bağlantısallık değişimlerinin görünüyor olması ve bağlantısallığın hastalık seviyesi ile ilişkili olması işlevsel bağlantısallığın potansiyel bir biyo-belirteç olabileceğine işaret etmektedir.

Araştırmalar, başta DMN olmak üzere dinlenme durumu bağlantısallığındaki değişimlerin sağlıklı bireyleri AH'li bireylerden ayırt etmede orta ile ileri düzeyde başarılı olduğunu göstermektedir (Koch ve ark. 2012, Balthazar ve ark. 2014b). Buna ek olarak, bağlantısallık örüntülerinin amnestik olmayan AH varyantları (Lehmann ve ark. 2015) ve davranışsal varyant frontotemporal demans hastaları (Zhou ve ark. 2010) ile amnestik AH hastalarını ayırt etmede de başarılı olduğu bulunmuştur. Fakat, özellikle verilerin elde edilmesi ve analiz

edilmesinde kullanılan farklı teknikler nedeniyle, bağlantısallığın tanı ve ayırt edici tanı açısından gelecekte biyo-belirteç niteliğinde kullanımı konusunda şüpheler ortaya çıkabilir. Bu doğrultuda, analizlerde kullanılan yazılımların test-tekrar test verilerinin incelenmesi ve rafine sınıflandırma algoritmalarının kullanılması ilerideki çalışmalar ve geliştirilecek yöntemler için önemli görünmektedir (Hohenfeld ve ark. 2018). Ayrıca genetik ve diğer risk faktörlerine sahip bireylerin de dahil edildiği boylamsal çalışmaların yapılması ve değişen bağlantısallık örüntüsü, buna eşlik eden telafi mekanizmaları ve ağlar arasındaki geçişlerin incelenmesi ile hastalığın takip sürecinde de dinlenim durumu bağlantısallığının etkinliği tartışılabilir boyuta gelebilir.

KAYNAKLAR

- Adriaanse SM, Sanz-Arigita EJ, Binnewijzend MA ve ark. (2014) Amyloid and its association with default network integrity in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 35: 779-91.
- Agosta F, Pievani M, Geroldi C ve ark. (2012) Resting state fMRI in Alzheimer's disease: beyond the default mode network. *Neurobiol Aging* 3:1564-78.
- Allen G, Barnard H, McColl R ve ark. (2007) Reduced hippocampal functional connectivity in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 64: 1482-7.
- Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J ve ark. (2010) Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron* 65: 550-62.
- Badhwar A, Tam A, Dansereau C ve ark. (2017) Resting-state network dysfunction in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement (Amst)* 8: 73-85.
- Balthazar ML, Pereira FR, Lopes TM ve ark. (2014a) Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease are related to functional connectivity alterations in the salience network. *Hum Brain Mapp* 35:1237-46.
- Balthazar MLF, de Campos BM, Franco AR ve ark. (2014b) Whole cortical and default mode network mean functional connectivity as potential biomarkers for mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Res. Neuroimaging* 221: 37-42.
- Beckmann CF, DeLuca M, Devlin JT ve ark. (2005) Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 360:1001-13.
- Binnewijzend MAA, Schoonheim MM, Sanz-Arigita E ve ark (2012) Resting-state fMRI changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 33: 2018-28.
- Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM ve ark. (1995) Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med* 34: 537-41.
- Biswal BB, Mennes M, Zuo XN ve ark. (2010) Toward discovery science of human brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107: 4734-9.
- Braak H, Braak E (1991) Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82: 239-59.
- Brier MR, Thomas JB, Fagan AM ve ark. (2014) Functional connectivity and graph theory in preclinical Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 35: 757-68.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124: 1-38.
- Chiesa PA, Cavado E, Lista S ve ark. (2017) Revolution of resting-state functional neuroimaging genetics in Alzheimer's disease. *Trends Neurosci* 40: 469-80.
- Chong JSX, Liu S, Loke YM ve ark. (2017) Influence of cerebrovascular disease on brain networks in prodromal and clinical Alzheimer's disease. *Brain* 140: 3012-22
- Corbetta M, Shulman GL (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3:215-29.
- Damoiseaux JS, Rombouts SARB, Barkhof F ve ark. (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci* 103: 13848-53.
- Damoiseaux JS, Prater KE, Miller BL ve ark. (2012) Functional connectivity tracks clinical deterioration in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33: 828.e19-30.
- Das SR, Pluta J, Mancuso L ve ark. (2015) Anterior and posterior MTL networks in aging and MCI. *Neurobiol Aging* 36: 141-50.e1.
- Daselaar SM, Prince SE, Dennis NA ve ark. (2009) Posterior midline and ventral parietal activity is associated with retrieval success and encoding failure. *Front Hum Neurosci* 3:13.
- Drzezga A, Becker JA, Van Dijk KR ve ark. (2011) Neuronal dysfunction and disconnection of cortical hubs in non-demented subjects with elevated amyloid burden. *Brain* 134:1635-46.
- Filippini N, MacIntosh BJ, Hough MG ve ark. (2009) Distinct patterns of brain activity in young carriers of the APOE- epsilon4 allele. *Proc Natl Acad Sci* 106: 7209-14.
- Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL ve ark. (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anti-correlated functional networks. *Proc Natl Acad Sci* 102: 9673-8.
- Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ ve ark. (2006) Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems. *Proc Natl Acad Sci* 103: 10046-51.
- Fox MD, Raichle ME (2007) Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci* 8: 700-11.
- Franzmeier N, Göttler J, Grimmer T ve ark. (2017) Resting-state connectivity of the left frontal cortex to the default mode and dorsal attention network supports reserve in mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci* 9: 264.
- Gour N, Ranjeva JB, Ceccaldi M ve ark. (2011) Basal functional connectivity within the anterior temporal network is associated with performance on declarative memory tasks. *Neuroimage* 58: 687-97.
- Gour N, Felician O, Didic M ve ark. (2014) Functional connectivity changes differ in early and late-onset Alzheimer's disease. *Hum. Brain Mapp* 35: 2978-94.
- Grady CL, Protzner AB, Kovacevic N ve ark. (2010) A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains. *Cereb Cortex* 20: 1432-47.
- Greicius MD, Krasnow B, Reiss AL ve ark. (2003) Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci* 100: 253-8.
- Greicius MD, Srivastava G, Reis AL ve ark. (2004) Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci* 101:4637-42.
- He X, Qin W, Liu Y ve ark. (2014) Abnormal salience network in normal aging and in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 35: 3446-64.
- Hedden T, Van Dijk KR, Becker JA ve ark. (2009) Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J Neurosci* 29: 12686-94.
- Hohenfeld C, Werner CJ, Reetz K. (2018) Resting-state connectivity in neurodegenerative disorders: Is there potential for an imaging biomarker? *NeuroImage Clin* 18: 849-70.
- Huijbers W, Schultz AP, Vannini P ve ark. (2013) The encoding/retrieval flip: Interactions between memory performance and memory stage and relationship to intrinsic cortical networks. *J Cogn Neurosci* 25: 1163-79.
- Huo L, Li R, Wang P ve ark. (2018) The default mode network supports episodic memory in cognitively unimpaired elderly individuals: Different contributions to immediate recall and delayed recall. *Front Aging Neurosci* 10:6.
- Jin M, Pelak VS, Cordes D (2012) Aberrant default mode network in subjects with amnesic mild cognitive impairment using resting-state functional MRI. *Magn Reson Imaging* 30: 48-61.
- Jones DT, Knopman DS, Gunter JL ve ark. (2016) Cascading network failure across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain* 139: 547-62.
- Koch W, Teipel S, Mueller S ve ark. (2012) Diagnostic power of default mode network resting state fMRI in the detection of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 33:466-78.

- Koch K, Myers NE, Göttler J ve ark. (2015) Disrupted intrinsic networks link amyloid- β pathology and impaired cognition in prodromal Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 25: 4678–88.
- Lee MH, Smyser CD, Shimony JS (2012) Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol* 34: 1866–72.
- Lehmann M, Madison C, Ghosh PM ve ark. (2015) Loss of functional connectivity is greater outside the default mode network in nonfamilial early-onset Alzheimer's disease variants. *Neurobiol Aging* 36: 2678–86.
- Li R, Wu X, Fleisher AS ve ark. (2012) Attention-related networks in Alzheimer's disease: a resting functional MRI study. *Hum Brain Mapp* 33: 1076–88.
- Li X, Li TQ, Andreasen N ve ark. (2013) Ratio of Abeta42/P-tau181p in CSF is associated with aberrant default mode network in AD. *Sci Rep* 3: 1339.
- Lowther ER, O'Brien JT, Firbank MJ ve ark. (2014) Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks. *Psychiatry Res Neuroimaging* 223:192–201.
- Machulda MM, Jones DT, Vemuri P ve ark. (2011) Effect of APOE ϵ 4 status on intrinsic network connectivity in cognitively normal elderly subjects. *Arch Neurol* 68: 1131–6.
- Maillet D, Rajah MN (2014) Dissociable roles of default-mode regions during episodic encoding. *Neuroimage* 89: 244–55.
- Matura S, Prvulovic D, Butz M, ve ark. (2014) Recognition memory is associated with altered resting-state functional connectivity in people at genetic risk for Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 40: 3128–35.
- Montembeault M, Rouleau I, Provost JS ve ark. (2015) Altered gray matter structural covariance networks in early stages of Alzheimer's disease. *Cereb Cortex* 26: 2650–62.
- Myers N, Pasquini L, Göttler J ve ark. (2014) Within-patient correspondence of amyloid- β and intrinsic network connectivity in Alzheimer's disease. *Brain* 137: 2052–64.
- Petrella JR, Sheldon FC, Prince SE ve ark. (2011) Default mode network connectivity in stable vs progressive mild cognitive impairment. *Neurology* 76:511–17.
- Querfurth HW, LaFerla FM (2010) Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 28: 329–44.
- Qi Z, Wu X, Wang Z ve ark. (2010) Impairment and compensation coexist in amnesic MCI default mode network. *Neuroimage* 50: 48–55.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ ve ark. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 98:676–82.
- Schultz AP, Chhatwal JP, Hedden T ve ark. (2017) Phases of hyperconnectivity and hypoconnectivity in the default mode and salience networks track with amyloid and tau in clinically normal individuals. *J Neurosci* 37: 4323–31.
- Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF ve ark. (2007) Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *J Neurosci* 27:2349–56.
- Seeley WW, Crawford RK, Zhou J ve ark. (2009) Neurodegenerative diseases target large-scale human brain networks. *Neuron* 62: 42–52.
- Sestieri C, Corbetta M, Romani GL ve ark. (2011) Episodic memory retrieval, parietal cortex, and the default mode network: functional and topographic analyses. *J Neurosci* 31: 4407–20.
- Sheline YI, Morris JC, Snyder AZ ve ark. (2010a) APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF A β 42. *J Neurosci* 30: 17035–40.
- Sheline YI, Raichle ME, Snyder AZ ve ark. (2010b) Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol Psychiatry* 67: 584–7.
- Smith SM, Fox PT, Miller KL ve ark. (2009) Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc Natl Acad Sci* 106: 13040–5.
- Sohn WS, Yoo K, Na DL ve ark. (2014) Progressive changes in hippocampal resting-state connectivity across cognitive impairment. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 28: 239–46.
- Sorg C, Riedel V, Muhlau M ve ark. (2007) Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci* 104: 18760–5.
- Sperling R, Mormino E, Johnson K (2014) The evolution of preclinical Alzheimer's disease: implications for prevention trials. *Neuron* 84:608–22.
- Spreng RN, Mar RA, Kim AS (2009) The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 21: 489–510.
- Spreng RN, Turner GR (2013) Structural covariance of the default network in healthy and pathological aging. *J Neurosci* 33: 15226–34.
- Tahmasian M, Pasquini L, Scherr M ve ark. (2015) Lower hippocampus global connectivity, the higher its local metabolism in Alzheimer disease. *Neurology* 84: 1956–63.
- Thomas JB, Brier MR, Bateman RJ ve ark. (2014) Functional connectivity in autosomal dominant and late-onset Alzheimer disease. *JAMA Neurol* 71: 1111–22.
- Uddin LQ, Clare Kelly AM, Biswal BB ve ark. (2009) Functional connectivity of default mode network components: correlation, anticorrelation, and causality. *Hum Brain Mapp* 30: 625–37.
- Van Dam NT, Sano M, Mitsis EM ve ark. (2013) Functional neural correlates of attentional deficits in amnesic mild cognitive impairment. *PLoS One* 8: e54035
- Van den Heuvel MP, HulshoffPol HE (2010) Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur Neuropsychopharmacol* 20: 519–34.
- Wang K, Liang M, Wang L ve ark. (2007) Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: a resting-state fMRI study. *Hum Brain Mapp* 28: 967–78.
- Wang L, Brier MR, Snyder AZ ve ark. (2013) Cerebrospinal fluid A β 42, phosphorylated tau 181, and resting-state functional connectivity. *JAMA Neurol* 70:1242–8.
- Wang J, Wang X, He Y ve ark. (2015) Apolipoprotein E ϵ 4 modulates functional brain connectome in Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp* 36: 1828–46.
- Weiler M, Fukuda A, Massabki LH ve ark. (2014) Default mode, executive function, and language functional connectivity networks are compromised in mild Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 11: 274–82.
- Weiler M, Casseb RF, de Campos BM ve ark. (2018) Cognitive reserve relates to functional network efficiency in Alzheimer's disease. *Front Aging Neurosci* 10: 255.
- Zhang HY, Wang SJ, Liu B ve ark. (2010) Resting brain connectivity: changes during the progress of Alzheimer disease. *Radiology* 256:598–606.
- Zhou J, Greicius MD, Gennatas ED ve ark. (2010) Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 133:1352–67.
- Zhou J, Liu S, Ng KK ve ark. (2017) Applications of resting-state functional connectivity to neurodegenerative disease. *Neuroimaging Clin N Am* 27: 663–83.
- Zuo XN, Kelly C, Adelstein JS ve ark. (2010) Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *Neuroimage* 49: 2163–77.